(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292576 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31

(22) Дата подачи заявки
2021.03.10

(51) Int. Cl. ***A61P 3/00*** (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

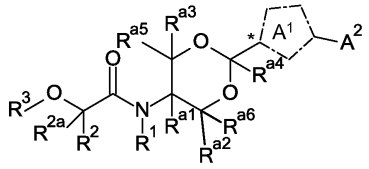
(31) **20162329.5**
(32) **2020.03.11**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/056023**
(87) **WO 2021/180774 2021.09.16**

(71) Заявитель:
ЭВОТЕК ИНТЕРНЕШНЛ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Аттон Холли Виктория, Браун Кристофер Джон, Карр Джеймс Линдси, Садлер Скотт Александер, Шайн Джонатан Пол, Волтер Дарил Саймон (GB)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где R^1, R^2, R^{2a}, R^3, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, A^1 и A^2 имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения и профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

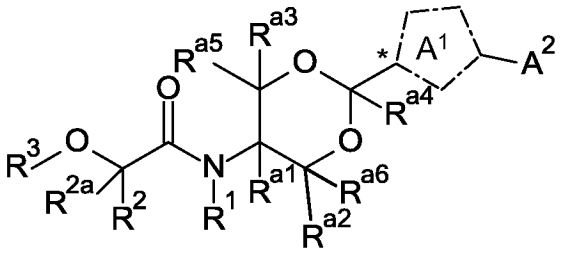
202292576 A1

202292576 A1

МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, где R^1, R^2, R^{2a}, R^3, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, A^1 и A^2 имеют значение, указанное в описании и формуле изобретения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного средства и в способе лечения и профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Интегрированный ответ на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигналов ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общим знаменателем различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы эукариотического фактора инициации трансляции 2 (eIF2alpha) по серину 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов ответа на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2-альфа, а именно: PKR-подобной киназой ER (PERK), двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой киназой eIF2-альфа (HRI) и общей контрольной недерепрессивный 2 (GCN2), каждая из которых реагирует на различные экологические и физиологические стрессы (3).

eIF2альфа вместе с eIF2бета и eIF2гамма образуют комплекс eIF2, который играет ключевую роль в инициации нормальной трансляции мРНК (4). Комплекс eIF2 связывает GTP и Met-tRNA$_i$, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA$_i$), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в дубликате образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированная eIF2-альфа ингибирует опосредованный eIF2B обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом с 5'- AUG стартовым кодоном (8). В этих условиях уменьшенного количества тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую транскрипционный фактор ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию ORF (uORF) в направлении 5’ (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в клетках, не подвергшихся стрессу, чтобы ограничить поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'-UTR ATF занимают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в условиях стресса, т.е. в условиях уменьшенного образования тройных комплексов, увеличивается вероятность того, что рибосомы просканируют эти ORF в направлении 5’ и инициируют трансляцию ORF, кодирующей ATF4. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии регулируют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза состоит в экспрессии белков, направленных на восстановление гомеостаза, тогда как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Активация маркеров передачи сигналов ISR была продемонстрирована при различных состояниях, включая рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая стрессом ER, повышает толерантность к гипоксическим условиям и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания генов замедляет рост опухолей, происходящих из трансформированных PERK $^{-/-}$ эмбриональных фибробластов мыши. (14, 17). Кроме того, в недавнем отчете было представлено доказательство концепции с использованием моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, у мышей, что активаторы eIF2B эффективны при лечении формы агрессивного метастатического рака предстательной

железы (28). Обобщая, предотвращение цитопротекторной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную антипролиферативную стратегию для лечения, по меньшей мере, некоторых форм рака

Кроме того, модуляция передачи сигналов ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и уменьшения угасания нейронов, а также при нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся неправильно свернутыми белками и активацией ответа на развернутые белки (UPR), таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Якоба Крейтцфельда (прионные) (18, 19, 20). В случае прионной болезни существует пример нейродегенеративного заболевания, где было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигналов ISR может нормализовать уровни трансляции белка, восстанавливать синаптическую функцию и предотвращать потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2-альфа за счет избыточной экспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2-альфа, повышало выживаемость мышей, страдающих прионами, тогда как устойчивое фосфорилирование eIF2-альфа снижало выживаемость (22).

Кроме того, существуют прямые доказательства важности контроля уровня экспрессии белка для правильного функционирования мозга в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2гамма, которая нарушает комплексную целостность eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом умственной отсталости (ID) (23). Было показано, что мутации с частичной потерей функции в субъединицах eIF2B являются причиной редкой лейкодистрофии исчезающей болезни белого вещества (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в мышиной модели VWMD с помощью небольшой молекулы, связанной с ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические конечные точки (26, 27).

Модуляторы пути eIF2-альфа описаны в WO 2014/144952 A2. WO 2017/193030 A1, WO 2017/193034 A1, WO 2017/193041 A1 и WO 2017/193063 A1 описывают модуляторы пути комплексного стресса. WO 2017/212423 A1, WO 2017/212425 A1, WO 2018/225093 A1, WO 2019/008506 A1 и WO 2019/008507 A1 описывают ингибиторы пути ATF4. WO 2019/032743 A1, WO 2019/046779 A1, WO 2020/167994 A1, WO 2020/168011 A1 b WO 2020/181247 A1 относятся к модуляторам эукариотического фактора инициации 2B. В WO 2020/77217 A1 описаны соединения, композиции и способы, применимые для

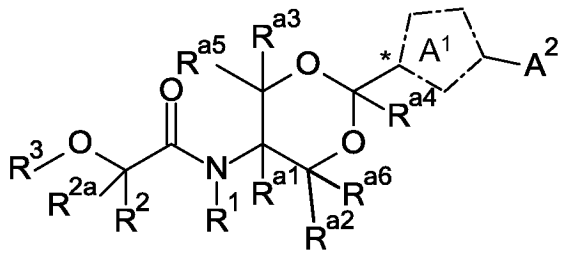
модулирования комплексной реакции на стресс (ISR) и для лечения родственных заболеваний, нарушений и состояний.

Другими документами, описывающими модуляторы интегрированного пути стресса, являются WO 2019/090069 A1, WO 2019/090074 A1, WO 2019/090076 A1, WO 2019/090078 A1, WO 2019/090081 A1, WO 2019/090082 A1, WO 2019/090085 A1, WO 2019/090088 A1, WO 2019/090090 A1, WO 2020/223536 A1, WO 2020/223538 A1, WO 2020/252207 A1, WO 2020/216764 A1, WO 2020/216766 A1, Международная заявка на патент PCT/EP2021/051697, Европейские патентные заявки 20203312.2, 20203311.4 и 20203309.8. Модуляторы эукариотических факторов инициации описаны в WO 2019/183589 A1. WO 2019/118785 A2, WO 2019/236710 A1, WO 2020/176428 A1 и WO 2020/252205 A1 описывают ингибиторы интегрированного пути реакции на стресс. Гетероарильные производные в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193540 A1. Производные бициклического ароматического кольца в качестве ингибиторов ATF4 описаны в WO 2019/193541 A1. В WO 2020/031107 A1 и WO 2020/012339 A1 описаны ингибиторы пути ATF4.

Тем не менее, существует постоянная потребность в новых соединениях, полезных в качестве модуляторов пути интегрированного ответа на стресс с хорошими фармакокинетическими свойствами.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание нового класса соединений в качестве модуляторов пути интегрированного ответа на стресс, которые могут быть эффективны при лечении заболеваний, связанных с путем интегрированного ответа на стресс, и которые могут проявлять улучшенные фармацевтически значимые свойства, включая активность, растворимость, селективность, свойства ADMET и/или снижение побочных эффектов.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где

R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} алкила и A^{2a}, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими

заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O-C_{1-3} алкила, где заместители являются одинаковыми или различными, и

при условии, что только один из R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} представляет собой A^{2a},

A^1 представляет собой C_5 циклоалкилен, C_5 циклоалкенилен или 5-ти членный гетероциклен, содержащий кольцевой атом азота, при условии, что кольцевой атом кольца A^1, отмеченный звездочкой, представляет собой атом углерода, где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^4, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^4 независимо представляет собой оксо (=O), где кольцо по меньшей мере частично насыщено, тиооксо (=S), где кольцо по меньшей мере частично насыщено, галоген, CN, OR^5 или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими галоген, которые являются одинаковыми или различными,

R^5 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими галоген, которые являются одинаковыми или различными,

A^2 представляет собой R^{6a} или A^{2a},

R^{6a} представляет собой OR^{6a1}, SR^{6a1}, $N(R^{6a1}R^{6a2})$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галоген, OR^{6a3}, CN и A^{2a}, где заместители являются одинаковыми или различными,

R^{6a1}, R^{6a2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и A^{2a}, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR^{6a3}, A^{2a} и OA^{2a}, где заместители являются одинаковыми или различными,

R^{6a3} представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

A^{2a} представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-12} бициклоалкил или 3-7-ми членный гетероциклил, где A^{2a} необязательно замещен одним или несколькими R^6, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^6 независимо представляет собой R^{6b}, OH, OR^{6b}, галоген или CN, где R^{6b} представляет собой циклопропил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где R^{6b} необязательно замещен одним или несколькими галоген, которые являются одинаковыми или различными, или

два R^6 соединены с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, кольца A^{2b},

A^{2b} представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил или 3-7-ми членный гетероциклил, где A^{2b} необязательно замещен одним или несколькими R^7, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^7 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, предпочтительно H, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

R^2 представляет собой H, F или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

R^3 представляет собой A^3, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^8, которые являются одинаковыми или различными, или

R^2 и R^3 соединены с образованием вместе с атомом кислорода и атомом углерода, к которым они присоединены, кольца A^{3a}, где A^{3a} представляет собой 7-12-ти членного гетеробициклила, где 7-12-ти членный гетеробициклил необязательно замещен одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными,

R^{2a} представляет собой H или F, предпочтительно H,

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^9$, OR^9, $C(O)R^9$, $C(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2N(R^9R^{9a})$, $S(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2R^9$, $S(O)R^9$, $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$, SR^9, $N(R^9R^{9a})$, NO_2, $OC(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^{9a}$, $N(R^9)SO_2R^{9a}$, $N(R^9)S(O)R^{9a}$, $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$, $N(R^9)C(O)OR^{9a}$, $OC(O)N(R^9R^{9a})$ или A^3,

R^9, R^{9a}, R^{9b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, или одним OH, или одним OC_{1-4} алкилом, или одним A^3,

каждый A^3 независимо представляет собой фенил, нафтил, C_{3-7} циклоалкил, 3-7-ми членный гетероциклил, или 7-12-ти членный гетеробициклил, где A^3 необязательно замещен одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^{11}$, OR^{11}, $C(O)R^{11}$, $C(O)N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)_2R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$, SR^{11}, $N(R^{11}R^{11a})$, NO_2, $OC(O)R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{11a}$, $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$, $N(R^{11})S(O)R^{11a}$, $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$, $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$, $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$, оксо (=O), где кольцо по меньшей мере частично насыщено, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6}

алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^{12}, которые являются одинаковыми или различными,

R^{11}, R^{11a}, R^{11b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^{13}$, OR^{13}, $C(O)R^{13}$, $C(O)N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$, $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$, SR^{13}, $N(R^{13}R^{13a})$, NO_2, $OC(O)R^{13}$, $N(R^{13})C(O)R^{13a}$, $N(R^{13})SO_2R^{13a}$, $N(R^{13})S(O)R^{13a}$, $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$, $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ или $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$,

R^{13}, R^{13a}, R^{13b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой производные 1,3-диоксана, которые могут быть получены путями и способами, описанными в настоящем документе или где-либо еще, например, в WO 98/56788 A2.

В случае, если переменная или заместитель могут быть выбраны из группы различных вариантов, и такая переменная или заместитель встречается более одного раза, соответствующие варианты могут быть одинаковыми или разными.

В контексте настоящего изобретения термины используются следующим образом:

Термин «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Обычно, но не ограничиваясь этим, «один или несколько заместителей» означает один, два или три, предпочтительно один или два заместителя и более предпочтительно один заместитель. Обычно эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

«Алкил» означает линейную или разветвленную углеводородную цепь. Каждый водород алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«Алкенил» означает углеводородную цепь с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Каждый водород алкенильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«Алкинил» означает углеводородную цепь с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Каждый водород алкинильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C_{1-4} алкил» означает алкильную цепь, имеющую 1-4 атома углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил,

изобутил, втор-бутил, трет- бутил или, например, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -$CH(C_2H_5)$-, -$C(CH_3)_2$-, когда два фрагмента молекулы связаны алкильной группой. Каждый водород C_{1-4} алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее. Термин «C_{1-3} алкил» определяется соответствующим образом.

«C_{1-6} алкил» означает алкильную цепь, имеющую 1-6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: C_{1-4} алкил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил или, например, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -$CH(C_2H_5)$-, -$C(CH_3)_2$-, когда две части молекулы связаны алкильной группой. Каждый водород C_{1-6} алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C_{2-6} алкенил» означает алкенильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: -$CH=CH_2$, -$CH=CH$-CH_3, -CH_2-$CH=CH_2$, -$CH=CH$-CH_2-CH_3, -$CH=CH$-$CH=CH_2$, или, например, -CH=CH-, когда две части молекулы связаны алкенильной группой. Каждый водород C_{2-6} алкенильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C_{2-6} алкинил» означает алкинильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, если она присутствует на конце молекулы: -$C\equiv CH$, -CH_2-$C\equiv CH$, CH_2-CH_2-$C\equiv CH$, CH_2-$C\equiv C$-CH_3, или, например, -$C\equiv C$-, когда две части молекулы связаны алкинильной группой. Каждый водород C_{2-6} алкинильного углерода может быть заменен заместителем, как указано далее.

«C_{3-7} циклоалкил» или «C_{3-7} циклоалкильное кольцо» означает циклическую алкильную цепь, содержащую 3-7 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил. Предпочтительно циклоалкил относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. Каждый водород циклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как дополнительно указано здесь. Термин «C_{3-5} циклоалкил» или «C_{3-5} циклоалкильное кольцо» имеет соответствующее определение.

«C_5-циклоалкилен» относится к двухвалентному циклоалкилу с пятью атомами углерода, т.е. двухвалентному циклопентильному кольцу.

«C_5-циклоалкенилен» относится к двухвалентному циклоалкенилену, т.е. двухвалентному циклопентену или циклопентадиену.

«C_{4-12} бициклоалкил» или «C_{4-12} бициклоалкильное кольцо» означает бициклическую конденсированную, мостиковую или спироалкильную цепь, содержащую от 4 до 12 атомов углерода, например, гексагидроиндан, октагидропентален,

бицикл[2.2.1]гептан или спиро(3.2)гексан. Каждый водород бициклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как дополнительно указано здесь.

«Галоген» означает фтор, хлор, бром или йод. Обычно предпочтительно, чтобы галоген представлял собой фтор или хлор.

«3-7-членный гетероциклил» или «3-7-членный гетероцикл» означает кольцо с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами в кольце, которое может содержать максимальное количество двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое полностью, частично насыщено или ненасыщено), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 4 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, $-S(O)_2$ -), кислорода и азот (включая =N(O)-), и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 3-7-членного гетероцикла являются азиридин, азетидин, оксетан, тиетан, фуран, тиофен, пиррол, пирролин, имидазол, имидазолин, пиразол, пиразолин, оксазол, оксазолин, изоксазол, изоксазолин, тиазол, тиазолин, изотиазол, изотиазолин, тиадиазол, тиадиазолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиадиазолидин, сульфолан, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, имидазолидин, пиридин, пиридазин, пиразин, пиримидин, пиперазин, трилинеридин, тетразолморфолин, пиперидин, триазолидин, тетразолидин, диазепан, азепин или гомопиперазин. Термин «5 – 6-ти членный гетероциклил » или «5-6-ти членный гетероцикл» имеет соответствующее определение и включает гетероцикл с 5-6 членами. Термин «5-ти членный гетероциклил» или «5-ти членный гетероцикл» определяется соответствующим образом и включает 5-ти членный ароматический гетероциклил или гетероцикл.

Термин “содержащий кольцевой атом азота 5-ти членный гетероцикл” относится к двухвалентному 5-ти членному гетероциклу, в котором по меньшей мере один из пяти атомов в кольце представляет собой атом азота, и в котором кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или атом азота.

«Насыщенный 4-7-ми членный гетероциклил» или «насыщенный 4-7-ми членный гетероцикл» означает полностью насыщенный «4-7-ми членный гетероциклил» или «4-7-ми членный гетероцикл».

«4-7-членный по меньшей мере частично насыщенный гетероцикл» или «4-7-членный по меньшей мере частично насыщенный гетероцикл» означает по меньшей мере частично насыщенный «4-7-членный гетероциклил» или «4-7-членный гетероцикл».

«5-6-ти членный ароматический гетероциклил» или «5-6-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из циклопентадиенила или

бензола, где по крайней мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -$S(O)_2$-), кислорода и азота (включая =N(O)-). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, триазин.

«5-ти членный ароматический гетероциклил» или «5-ти членный ароматический гетероцикл» означает гетероцикл, полученный из циклопентадиенила, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -$S(O)_2$-), кислорода и азота (включая =N(O)-). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, триазол, тетразол.

«7-12-ти членный гетеробициклил» или «7-12-ти членный гетеробицикл» означает гетероциклическую систему из двух колец с 7-12 атомами в кольце, где по меньшей мере один атом в кольце является общим для обоих колец и который может содержать до максимального количества двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью, частично или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 6 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -$S(O)_2$-), кислорода и азота (включая =N(O)-), и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 7-12-ти членного гетеробицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, тетрагидрохинолин, тетрагидрохинолин, тетрагидрохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термин 7-12-членный гетеробицикл также включает спироструктуры из двух колец, такие как 6-окса-2-азаспиро[3,4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил или мостиковые гетероциклы, такие как 8-азабицикло[3.2.1]октан или 2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил или 3,8-диазабицикло[3.2.1] октан.

«Насыщенный 7-12-ти членный гетеробициклил» или «насыщенный 7-12-ти членный гетеробицикл» означает полностью насыщенный 7-12-ти членный гетеробициклил или 7-12-членный гетеробицикл.

«7-12-ти членный по меньшей мере частично насыщенный гетеробициклил» или «7-12-ти членный по меньшей мере частично насыщенный гетеробицикл» означает по меньшей мере частично насыщенный «7-12-ти членный гетеробициклил» или «7-12-ти членный гетеробицикл».

«9-11-ти членный ароматический гетеробициклил» или «9-11-ти членный ароматический гетеробицикл» означает гетероциклическую систему из двух колец, где по крайней мере одно кольцо является ароматическим, и где гетероциклическая система колец имеет от 9 до 11 атомов в кольце, где два атома в кольце общие для обоих колец и которые могут содержать максимальное количество двойных связей (полностью или частично ароматических), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 6 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, $-S(O)_2$ -), кислорода и азота (включая =N(O)-) и где кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 9-11-ти членного ароматического гетеробицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, пурин или птеридин. Термины «9-10-ти членный ароматический гетеробициклил» или «9-10-ти членный ароматический гетеробицикл» имеют соответствующее определение.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются такие соединения, в которых один или несколько содержащихся в них остатков имеют значения, указанные ниже, при этом все комбинации определений предпочтительных заместителей являются предметом настоящего изобретения. Что касается всех предпочтительных соединений формулы (I), настоящее изобретение также включает все таутомерные и стереоизомерные формы и их смеси во всех соотношениях и их фармацевтически приемлемые соли.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения заместители, упомянутые ниже, независимо друг от друга имеют следующее значение. Следовательно, один или несколько из этих заместителей могут иметь предпочтительные или более предпочтительные значения, указанные ниже.

Предпочтительно R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} представляют собой H.

Предпочтительно A^1 представляет собой 5-ти членный гетероциклен, содержащий кольцевой атом азота, и где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^4, которые являются одинаковыми или различными.

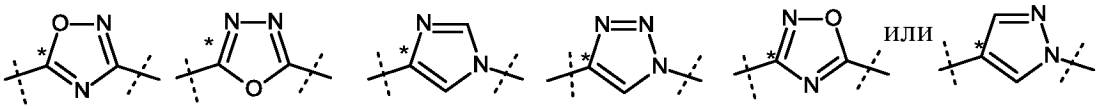
Более предпочтительно, A^1 представляет собой 5-ти членный гетероциклен, содержащий кольцевой атом азота, выбранный из группы двухвалентных гетероциклов, состоящей из оксадиазола, имидазола, имидазолидина, пиразола и триазола, еще более предпочтительно триазола или оксадиазола, еще более предпочтительно оксадиазола. A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^4, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно A^1 является незамещенным или замещен одним или несколькими R^4, которые являются одинаковыми или различными, более предпочтительно A^1 является незамещенным.

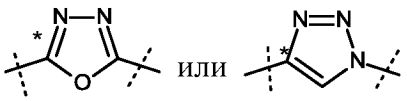
Предпочтительно R^4 независимо представляет собой оксо (=O), где кольцо по меньшей мере частично насыщено, галоген, CN, OR^5 или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно R^4 представляет собой оксо, где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным.

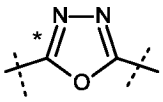
Предпочтительно A^1 представляет собой



Более предпочтительно A^1 представляет собой



Даже более предпочтительно, A^1 представляет собой



.

Согласно одному варианту осуществления A^2 представляет собой R^{6a}. Согласно другому варианту осуществления A^2 представляет собой A^{2a}.

Предпочтительно R^{6a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и/или одним A^{2a}, и/или одним OR^{6a3}. More предпочтительно R^{6a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним OR^{6a3}.

Предпочтительно R^{6a} представляет собой OR^{6a1}.

R^{6a1} представляет собой предпочтительно A^{2a} или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, и/или одним A^{2a}, и/или одним OR^{6a3}. Более предпочтительно R^{6a1} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими F, и/или одним OR^{6a3}.

Предпочтительно R^{6a2} представляет собой H.

Предпочтительно R^{6a} представляет собой OC_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил-OC_{1-4} алкил, где каждый C_{1-4} алкил необязательно замещенный одним или тремя F, или OCH_2A^{2a}. Даже более предпочтительно, R^{6a} представляет собой $O(CH_2)_3CF_3$ или $O(CH_2)_2OCF_3$.

Предпочтительно A^{2a} представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил или 3-7-ми членный гетероциклил, где A^{2a} необязательно замещен одним или несколькими R^6, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно, A^{2a} представляет собой фенил или 5-6-ти членный ароматический гетероциклил, где A^{2a} необязательно замещен одним или несколькими R^6, которые являются одинаковыми или различными. Предпочтительным 5-6-тии членным ароматическим гетероциклилом предпочтительно является пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил или 1,2,4-оксадиазолил.

Предпочтительно, A^{2a} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, более предпочтительно циклобутил, где A^{2a} необязательно замещен одним или несколькими R^6, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно, A^{2a} представляет собой азетидинил.

Предпочтительно, A^{2a} замещен одним или двумя R^6, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно, R^6 независимо представляет собой F, Cl, CF_3, OCH_3, OCF_3, CH_3, CH_2CH_3 или циклопропил, предпочтительно F, Cl, CF_3, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3 или циклопропил.

Даже более предпочтительно A^2 представляет собой 4-хлорфенил, 3-трифторметоксициклобутил, 3-трифторметоксиазетидин-1-ил, 4,4,4-трифторбутил-1-окси или 2-трифторметоксиэтокси.

Предпочтительно, R^2 представляет собой H.

Предпочтительно, R^3 представляет собой A^3.

Предпочтительно, A^3 представляет собой фенил, пиридил, пиразинил, пиримидазил, циклопропил, циклобутил или циклогексил, более предпочтительно фенил или пиридил, и где A^3 необязательно замещен одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно, A^3 замещен одним или двумя R^{10}, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно, R^2 и R^3 соединены вместе с атомом кислорода и углерода, к которым они присоединены, с образованием дигидробензопиранового кольца, где кольцо необязательно замещено одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно кольцо замещен одним или двумя R^{10}.

Предпочтительно, R^{10} представляет собой CHF_2.

Предпочтительно, R^{10} независимо представляет собой F, Cl, Br, CF_3, OCF_3, CH=O, CH_2OH или CH_3, предпочтительно F, Cl, CF_3, CH=O, CH_2OH или CH_3. Даже более предпочтительно F или Cl.

Даже более предпочтительно, R^3 представляет собой 3-хлор-4-дифторметилфенил или 3,4-дихлорфенил.

Даже более предпочтительно, R^3 представляет собой 4-хлор-3-фторфенил или 2-хлор-3-фторпиридин-5-ил, еще более предпочтительно 4-хлор-3-фторфенил.

Соединения формулы (I), в которых некоторые или все вышеупомянутые группы имеют предпочтительные или более предпочтительные значения, также являются объектом настоящего изобретения.

Предпочтительные конкретные соединения согласно настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*-
2- [5- (4- хлорфенил)- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [*цис*-
3- (трифторметокси)циклобутил]- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-
ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*цис*- 2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триазо
л- 4-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триа
зол- 4-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- [5- (4,4,4- трифторбутокси)- 1,3,4-
оксадиазол- 2-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [2- (трифторметокси)этокси]- 1,
3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [3- (трифторметокси)азетидин-
1-ил]- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2-[(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)окси]-*N*-[*транс*-2-[5-[*цис*-3-
(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид,

2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]-*N*-[*транс*-2-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-
1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид или

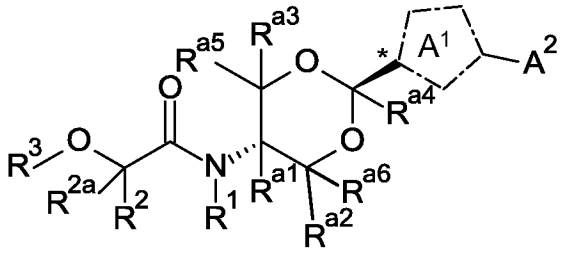
2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-
оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид.

Там, где может иметь место таутомерия, такая как, например, кето-енольная таутомерия, соединений формулы (I), отдельные формы, такие как, например, кето- и

енольная формы, охватываются по отдельности и вместе в виде смесей в любом соотношении. То же самое относится к стереоизомерам, таким как, например, энантиомеры, цис/транс-изомеры, конформеры и т.п.

В частности, когда энантиомерные или диастереомерные формы присущи соединению согласно формуле (I), каждая чистая форма отдельно и любая смесь по меньшей мере двух чистых форм в любом соотношении охватывается формулой (I) и является объектом настоящего изобретения.

Предпочтительным соединением является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер формулы (I) с относительной конфигурацией, показанной в формуле (Ia)



(Ia).

Меченые изотопами соединения формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Способы изотопного мечения известны в данной области техники. Предпочтительными изотопами являются изотопы элементов H, C, N, O и S. Сольваты и гидраты соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения.

При желании изомеры можно разделить способами, хорошо известными в данной области, например, жидкостной хроматографией. То же самое относится к энантиомерам с использованием, например, хиральных стационарных фаз. Кроме того, энантиомеры могут быть выделены путем превращения их в диастереомеры, т.е. сочетанием с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующим разделением полученных диастереомеров и отщеплением вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения формулы (I) может быть получен стереоселективным синтезом с использованием оптически чистых исходных материалов, реагентов и/или катализаторов.

В случае, если соединения формулы (I) содержат одну или несколько кислотных или основных групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения формулы (I), которые содержат кислотные группы, могут быть использованы согласно настоящему изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных

металлов или в виде солей аммония. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соединения формулы (I), которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. группы, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и могут использоваться согласно настоящему изобретению в форме их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлористый водород, бромистый водород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфокислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения формулы (I) одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, настоящее изобретение также включает, кроме упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли формулы (I) могут быть получены обычными способами, известными специалисту в данной области техники, такими как, например, контактирование их с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или с помощью анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы (I), которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтике, но могут быть использованы, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Как показано ниже, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению подходят для модулирования пути интегрированного ответа на стресс.

Интегрированный ответ на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигналов ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общим знаменателем различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы эукариотического фактора

инициации трансляции 2 (eIF2alpha) по серину 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов ответа на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2-альфа, а именно: PKR-подобной киназой ER (PERK), двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой киназой eIF2-альфа (HRI) и общей контрольной недерепрессивный 2 (GCN2), каждая из которых реагирует на различные экологические и физиологические стрессы (3).

eIF2альфа вместе с eIF2бета и eIF2гамма образуют комплекс eIF2, который играет ключевую роль в инициации нормальной трансляции мРНК (4). Комплекс eIF2 связывает GTP и Met-tRNA$_i$, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA$_i$), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в дубликате образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированная eIF2-альфа ингибирует опосредованный eIF2B обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом с 5'- AUG стартовым кодоном (8). В этих условиях уменьшенного количества тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую транскрипционный фактор ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию ORF (uORF) в направлении 5’ (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в клетках, не подвергшихся стрессу, чтобы ограничить поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'-UTR ATF занимают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в условиях стресса, т.е. в условиях уменьшенного образования тройных комплексов, увеличивается вероятность того, что рибосомы просканируют эти ORF в направлении 5’ и инициируют трансляцию ORF, кодирующей ATF4. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии регулируют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза состоит в экспрессии белков, направленных на восстановление гомеостаза, тогда как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Активация маркеров передачи сигналов ISR была продемонстрирована при различных состояниях, включая рак и нейродегенеративные заболевания. При раке

трансляция, регулируемая стрессом ER, повышает толерантность к гипоксическим условиям и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания генов замедляет рост опухолей, происходящих из трансформированных PERK $^{-/-}$ эмбриональных фибробластов мыши. (14, 17). Кроме того, в недавнем отчете было представлено доказательство концепции с использованием моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, у мышей, что активаторы eIF2B эффективны при лечении формы агрессивного метастатического рака предстательной железы (28). Обобщая, предотвращение цитопротекторной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную антипролиферативную стратегию для лечения, по меньшей мере, некоторых форм рака

Кроме того, модуляция передачи сигналов ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и уменьшения угасания нейронов, а также при нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся неправильно свернутыми белками и активацией ответа на развернутые белки (UPR), таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Якоба Крейтцфельда (прионные) (18, 19, 20). В случае прионной болезни существует пример нейродегенеративного заболевания, где было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигналов ISR может нормализовать уровни трансляции белка, восстанавливать синаптическую функцию и предотвращать потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2-альфа за счет избыточной экспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2-альфа, повышало выживаемость мышей, страдающих прионами, тогда как устойчивое фосфорилирование eIF2-альфа снижало выживаемость (22).

Кроме того, существуют прямые доказательства важности контроля уровня экспрессии белка для правильного функционирования мозга в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2гамма, которая нарушает комплексную целостность eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом умственной отсталости (ID) (23). Было показано, что мутации с частичной потерей функции в субъединицах eIF2B являются причиной редкой лейкодистрофии исчезающей болезни белого вещества (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в мышиной модели VWMD с помощью небольшой молекулы, связанной с ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические конечные точки (26, 27).

Настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли или в форме сольватов, гидратов, таутомеров или стереоизомеров для применения для лечения указанных в настоящем документе заболеваний или нарушений.

Таким образом, аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства, как указано выше.

Описанный терапевтический способ можно применять у млекопитающих, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, кролики, обезьяны и люди. Предпочтительно пациент-млекопитающее представляет собой пациента-человека.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, связанных с интегрированным ответом на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс, причем способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически

приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру согласно настоящему изобретению для применения для лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких нарушений или заболеваний, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или нарушений, упомянутых ниже, причем способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Заболевания или нарушения включают без ограничения лейкодистрофии, синдром умственной отсталости, нейродегенеративные заболевания и нарушения, неопластические заболевания, инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболические заболевания, заболевания глаз, а также заболевания, выбранные из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, травм спинного мозга, ишемического инсульта, невропатической боли.

Лейкодистрофии

Примеры лейкодистрофий включают, но не ограничиваются ими, болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) и детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС (например, связанную с нарушением функции eIF2 или компонентов сигнальной трансдукции или сигнального пути, включая eIF2).

Синдром умственной отсталости

Умственная отсталость, в частности, относится к состоянию, при котором человек имеет определенные ограничения в интеллектуальных функциях, таких как общение, забота о себе и/или нарушения социальных навыков. Синдромы умственной отсталости включают, но не ограничиваются ими, состояния умственной отсталости, связанные с нарушением функции eIF2 или компонентов сигнальной трансдукции или сигнального пути, включая eIF2

Нейродегенеративные заболевания/нарушения

Примеры нейродегенеративных заболеваний и нарушений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Александера, болезнь Альперса, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию, телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Гентингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, Куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия типа 3), рассеянный склероз, мультисистемную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионные заболевания, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга на фоне пернициозной анемии, шизофрению, спинно-мозжечковую атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, спинную сухотку и таупатии.

В частности, нейродегенеративное заболевание или нарушение выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.

Неопластические заболевания

Неопластическое заболевание можно понимать в самом широком смысле как любую ткань, возникающую в результате неконтролируемого роста клеток. Во многих случаях новообразование приводит как минимум к объемным тканевым образованиям, необязательно иннервируемым кровеносными сосудами. Оно может включать или не включать образование одного или нескольких метастазов/метастаз. Неопластическим заболеванием согласно настоящему изобретению может быть любое новообразование, классифицированное классы как C00-D48 International Statistical Classification of Diseases и Related Health Problems 10th Revision (ICD-10).

Например, неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению может включать наличие одного или нескольких злокачественных новообразований (опухолей) (классы C00-C97 по ICD-10), может включать наличие одного или нескольких новообразований *in situ* (классы D00-D09 по ICD-10), может включать наличие одного или нескольких доброкачественных новообразований (классы D10-D36 по ICD-10), или может включать наличие одного или нескольких новообразования неопределенного или неизвестного происхождения (классы D37-D48 по ICD-10). Предпочтительно неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению относится к наличию одного или нескольких злокачественных новообразований, т.е. является злокачественной неоплазией (классы C00-C97 по ICD-10).

В более предпочтительном варианте неопластическое заболевание представляет собой рак.

Рак можно понимать в самом широком смысле как любое злокачественное неопластическое заболевание, т.е. наличие одного или нескольких злокачественных новообразований у пациента. Рак может быть солидным или гематологическим злокачественным новообразованием. В данном документе рассматриваются без ограничения лейкемия, лимфома, карциномы и саркомы.

В частности, в настоящее изобретение включены неопластические заболевания, такие как рак, характеризующиеся повышенной экспрессией маркеров ISR.

Типичные виды рака включают, но не ограничиваются ими, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак поджелудочной железы, рак головного мозга (например, мультиформную глиобластому, глиому), рак молочной железы (например, ER-положительный, ER-отрицательный, устойчивый к химиотерапии, устойчивый к герцептину, HER2-положительный, резистентный к доксорубицину, резистентный к тамоксифену, протоковая карцинома, дольковая карцинома, первичная, метастатическая), рак шейки матки, рак яичников, рак матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак почки, рак легких (например,

немелкоклеточная карцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, аденокарцинома, крупноклеточная карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карциноид, саркома), рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак костей, рак желудка, рак предстательной железы и рак кожи (например, меланома).

Дополнительные примеры включают, но не ограничиваются ими, миелому, лейкемию, мезотелиому и саркому.

Дополнительные примеры включают, но не ограничиваются ими, медуллобластому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, злокачественную инсуланому поджелудочной железы, злокачественный карциноид мочевыводящих путей, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак мочеполового тракта, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Педжета соска, опухоли Филлода, лобулярную карциному, протоковую карциному, рак звездчатых клеток поджелудочной железы и рак звездчатых клеток печени..

Примеры лейкозов включают, но не ограничиваются ими, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, бластноклеточный лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, кожный лейкоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркомоклеточный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидно-гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмоклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный

лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз и недифференцированный клеточный лейкоз.

Типичные саркомы включают, но не ограничиваются ими, хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, жировую саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботриоидную саркому, хлоромасаркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Калоши, саркому Купферовской клетки, злокачественную гемангиому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Роуса, серокистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиоэктозическую саркома.

Примеры меланом включают, но без ограничения к этому, меланому из лентигиноза конечностей, амеланотическую меланому, доброкачественную юношескую меланому, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, юношескую меланому, злокачественную меланому лентиго, злокачественную меланому, узелковую меланому, подногтевую меланому и поверхностно распространенную меланому.

Примеры карцином включают, но без ограничения к этому, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоидно-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточую карциному, бронхиоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенну карциному, церебриформную карциному, холангиоклеточную карциному, хориокарциному, коллоидный рак, угревидный рак, карциному туловища, решетчатовидную карциному, карциному en cuirasse, карциному кожи, цилиндрическую карциному, цилиндроклеточную карциному, протоковую карциному, рак пртоков, карциному твердой мозговой оболочки, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, внеязвенную карциному, фиброзную карциному, желатиниформную карциному, желатинозную карциному, гигантоклеточную карциному,

гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному волосяного матрикса, гематоидную карциному, гепатоклеточную карциному, карциному Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, младенческую эмбриональную карциному, карциному in situ, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, клеточную карциному Кульчицкого, крупноклеточную карциному, лентикулярную карциному, лентикулярный рак, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, медуллярный рак, меланотическую карциному, карциному molle, муцинозная карцинома, карцинома muciparum, мукоцеллюлярная карцинома, мукоэпидермоидальную карциному, карциному слизистой оболочки, рак слизистой оболочки, миксоматозную карциному, назофарингеальную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, колюче-клеточную карциному, пульпозную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервно-клеточную карциному, саркомоподобный рак, карциномуслизистой оболочки носовой полости, скиррозную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, сфероидально-клеточную карциному, веретеноклеточную карциному, губчатый рак, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак, струнную карциному, телеангиэктатическую карциному, телеангиэктодный рак, переходно-клеточную карциному, тубулярную карциному, тубулярную карциному, тубулярную карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

Инфекционные заболевания

Примеры включают, но не ограничиваются, инфекции, вызванные вирусами (такие как инфекции ВИЧ-1: вирус иммунодефицита человека типа 1, IAV: вирус гриппа A, HCV: вирус гепатита C, DENV: вирус денге, ASFV: африканская чума свиней, EBV: вирус Эпштейна-Барра, HSV1: вирус простого герпеса 1, CHIKV: вирус чикунгуньи, HCMV: цитомегаловирус человека, SARS-CoV: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) и инфекции, вызванные бактериями (такими как Legionella, Brucella, Simkania, Chlamydia, Helicobacter и *Campylobacter*).

Воспалительные заболевания

Примеры воспалительных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, послеоперационную когнитивную дисфункцию (снижение когнитивной функции после операции), черепно-мозговую травму, артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (SLE), миастенияю юношеский диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатия Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, аллергическую астма, вульгарные угри, глютеновую болезнь, хронический простатит, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание органов малого таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз и атопический дерматит.

Заболевания опорно-двигательного аппарата

Примеры заболеваний опорно-двигательного аппарата включают без ограничения мышечную дистрофию, рассеянный склероз, атаксию Фрейдриха, нарушение атрофии мышц (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с включениями, прогрессирующую мышечную атрофию, заболевание двигательных нейронов, запястный синдром, эпикондилит, тендинит, боль в спине, мышечную боль, болезненность мышц, синдром повторяющегося напряжения и паралич.

Метаболические заболевания

Примеры метаболических заболеваний включают, но не ограничиваются ими, диабет (в частности, диабет типа II), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), болезнь Ниманна-Пика, фиброз печени, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания. болезни, атеросклероз, артрит, цистиноз, фенилкетонурия, пролиферативная ретинопатия и болезнь Кернса-Сейра.

Заболевания глаз

Примеры заболеваний глаз включают, но не ограничиваются ими, отек или неоваскуляризацию при любом окклюзионном или воспалительном заболевании сосудов сетчатки, таком как рубеоз радужной оболочки, неоваскулярная глаукома, птеригиум, васкуляризированная глаукома, фильтрующие пузырьки, конъюнктивальная папиллома, хориоидальную неоваскуляризацию, такую как неоваскулярная возрастная дегенерация

желтого пятна (AMD), миопию, предшествующий увеит, травмотический или идиопатический, макулярный отек, такой как послеоперационный макулярный отек, макулярный отек, вторичный по отношению к увеиту, включая воспаление сетчатки и/или хориоидеи, макулярный отек, вторичный по отношению к диабету, и макулярный отек, вторичный по отношению к ретиноваскулярному окклюзионному заболеванию (т.е. окклюзии ветвей и центральной вены сетчатки), неоваскуляризацию сетчатки из-за диабета, такую как окклюзия вен сетчатки, увеит, глазной ишемический синдром вследствие заболевания сонных артерий, окклюзию офтальмологических артерий или артерий сетчатки, серповидно-клеточную ретинопатию, другие ишемические или окклюзионные неоваскулярные ретинопатии, ретинопатию недоношенных или болезнь Ила, и генетические нарушения, такие как синдром фон Хиппеля-Линдау.

Другие болезни

Другие заболевания включают, но не ограничиваются ими, фиброз органов (например, фиброз печени, фиброз легких или фиброз почек), хронические и острые заболевания печени (такие как жировая болезнь печени или стеатоз печени), хронические и острые заболевания легких, хронические и острые заболевания почек, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, атеросклероз, повреждение спинного мозга, ишемический инсульт и невропатическую боль.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

Предпочтительно одно или более биологически активных соединений являются модуляторами пути интегрированного ответа на стресс, отличными от соединений формулы (I).

«Фармацевтическая композиция» означает один или несколько активных ингредиентов и один или несколько инертных ингредиентов, составляющих носитель, а также любой продукт, полученный прямо или косвенно в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению охватывают любую композицию,

полученную путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одно или несколько дополнительных соединений в качестве активных ингредиентов, таких как смесь соединений формулы (I) в композиции или другие модуляторы пути интегрированного ответа на стресс.

Активные ингредиенты могут быть включены в одну или несколько различных фармацевтических композиций (комбинация фармацевтических композиций).

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты.

Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), глазного (офтальмологического), легочного (назальная или буккальная ингаляция) или назального введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависит от характера и тяжести состояния, подвергаемого лечению, и от природы активного ингредиента. Они могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

При практическом применении соединения формулы (I) могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными способами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, *например,* пероральный или парентеральный (включая внутривенный). При получении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. в случае пероральных твердых препаратов, таких как порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные препараты являются предпочтительными по сравнению с жидкими препаратами.

Из-за простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительную стандартную лекарственную форму для перорального применения, и в

этом случае, очевидно, используются твердые фармацевтические носители. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными способами. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание активного соединения в этих композициях может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2 до около 60% от массы единицы дозы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получена эффективная доза. Активные соединения можно также вводить интраназально, например, в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. могут также содержать связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, наполнители, такие как дикальцийфосфат, разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло

Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для изменения физической формы дозированной формы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения формулы (I) можно также вводить парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть приготовлены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов

Фармацевтические формы, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко набирать шприцем. Он должен быть стабильным в условиях производства и хранения и должен быть защищен от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол,

полиол (*например*, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения по настоящему изобретению может быть использован любой подходящий способ введения. Например, можно применять пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и т.п. Лекарственные формы включают таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительно соединения формулы (I) вводят перорально.

Эффективная доза используемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, состояния, подвергаемого лечению, и тяжести состояния, подлежащего лечению. Такая доза может быть легко определена специалистом в данной области техники.

Исходные материалы для синтеза предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения могут быть приобретены из коммерчески доступных источников, таких как Array, Sigma Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, ABCR, или могут быть синтезированы специалистом в данной области с использованием известных способов.

В общем, для получения соединений согласно настоящему изобретению применимо несколько способов. В некоторых случаях можно комбинировать различные стратегии. Можно использовать последовательные или сходящиеся пути. Примеры синтетических путей описаны ниже.

Примеры

I Химический синтез

Экспериментальные методики:

Используются следующие сокращения и акронимы:

вод.	водный
ACN	ацетонитрил
$BF_3 \cdot OEt_2$	диэтиловый эфир трифторида бора
солевой раствор	насыщенный раствор NaCl в воде
реагент Бургесса	1-метокси- *N* -триэтиламмониосульфонилметанимидат
CDI	ди-1H - имидазол-1-илметанон
CSA	Камфорсульфоновая кислота
CV	объем колонки
δ	химические сдвиги в частях на миллион
DAST	*N*,*N*- диэтиламиносеры трифторид

DCM дихлорметан

DMSO диметилсульфоксид

DMSO-d_6 дейтерированный диметилсульфоксид

DIPEA диизопропилэтиламин

DMF диметилформамид

EDCI 1- этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлоридная соль

ELS испарительное светорассеяние

ESI+ режим положительной ионизации

ESI- режим отрицательной ионизации

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

FCC колоночная флэш-хроматография

г грамм(ы)

HATU 1-[*бис*(диметиламино)метилиден]-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ия 3- оксид гексафторфосфат

HCl соляная кислота

HOAt 1-гидрокси-7- азабензотриазол

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

ч час(ы)

H_2 атмосфера водорода

J константа связи ЯМР

LC жидкостная хроматография

LCMS жидкостная хроматография и масс-спектрометрия

$MgSO_4$ сульфат магния

М молярный

мг миллиграмм(ы)

МГц мегагерц(ы)

мл миллилитр(ы)

мин минута(ы)

мм миллиметр(ы)

мМ миллимолярный

мол. моль(моли)

нм нинометр(ы)

MW микроволны

MTBE метил *трет*-бутиловый простой эфир

M/Z	соотношение массы и заряда
N_2	атмосфера азота
Na_2SO_4	сульфат натрия
$NaBH_4$	борагидрид натрия
$NaClO_2$	хлорит натрия
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
NH_4Cl	хлорид аммония
NaH_2PO_4	дигидрофосфат натрия
NMM	4-метилморфолин
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
NaOCl	гипохлорит натрия
PDA	фотометрическая диодная матрица
Pd/C	палладий на углероде
преп.	препаративная
PTSA	*пара*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат
к.т.	комнатная температура
RT	время удерживания
насыщ.	насыщенный
с	секунда(секунды)
TEMPO	(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил
THF	Тетрагидрофуран
Tol	Толуол
TsCl	4- толуолсульфонилхлорид
uPLC	сверхэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолет
мкл	микролитр(ы)

Аналитические условия LCMS следующие:

Система 1 (S1): СПОСОБ КИСЛОТНОГО IPC (MS18 и MS19)

Аналитическую (MET/CR/1410) ВЭЖХ-МС проводили на системе Shimadzu LCMS с использованием колонки Kinetex Core shell C18 (2.1 мм × 50 мм, 5 мкм; температура: 40 °C) и градиента 5–100% B. (A = 0,1% муравьиной кислоты в H_2O; B = 0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 1,2 мин, затем 100% B в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% B в течение 0,01 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного

детектора фотодиодов SPD-M20A, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получены с использованием детектора 2010EV. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

Система 2 (S2): СПОСОБ КИСЛОТНОГО IPC (MSQ2 и MSQ4):

Аналитическую (MET/uPLC/1704) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH^{TM} C18 (2.1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; температура 40 °C) и градиента 5- 100% B (A = 0,1% муравьиной кислоты в H_2O : B = 0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 1,1 мин, затем 100% B в течение 0,25 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% B в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,9 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на КПК Waters Acquity с диапазоном спектра 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters QDa. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 3 (S3): СПОСОБ ОСНОВНОГО IPC (MS16):

Аналитическую (MET/CR/1602) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH^{TM} C18 (2.1 мм × 30 мм, 1,7 мкм; температура 40 °C) и градиента 5–100 % B (A: 2 мМ бикарбоната аммония, забуференный до pH 10, B: ACN) в течение 0,75 мин, затем 100 % B в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% B в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 1 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на КПК Waters Acquity с диапазоном спектра 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 4 (S4): КИСЛОТНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MSQ1 и MSQ2):

Аналитическую (MET/uPLC/AB101) uВЭЖХ-МС проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2.1 мм × 100 мм, 1,7 мкМ; температура: 40 °C) и градиента 5–100 % B (A = 0,1% муравьиной кислоты в H_2O; B = 0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 5,3 мин, затем 100% B в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% B в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Waters Acquity PDA в диапазоне спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с использованием Waters SQD (MSQ1) или

Waters Acquity QDA (MSQ2). Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 5 (S5): КИСЛОТНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MS18, MS19)

Аналитическую (MET/CR/1416) ВЭЖХ-МС проводили на Shimadzu LCMS с использованием колонки Waters Atlantis dC18 (2.1 мм × 100 мм, 3 мкм; температура: 40 °C) и градиента 5–100% B (A = 0,1% муравьиной кислоты в H_2O; B = 0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 5 мин, затем 100% B в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% B в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,58 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора SPD-M20A, диапазон спектра: 200-400 нм . Масс-спектры получены с использованием детектора 2010EV. Данные были объединены и зарегистрированы с использованием Shimadzu LCMS-Solutions и программного обеспечения PsiPort.

Система 6 (S6): ОСНОВНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MS16)

Аналитическую (MET/uHPLC/AB105) uPLC-MS проводили на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2.1 мм × 100 мм, колонка 1,7 мкм; температура: 40 °C) и градиента 5-100% (A = 2 мМ бикарбоната аммония, забуферен до pH 10; B = ACN) в течение 5,3 мин, затем 100% B в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% B в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл и скоростью потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора Waters Acquity. Спектральный диапазон: 200-400 нм. Масс-спектры получали с использованием масс-детектора Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 7 (S7): ОСНОВНЫЙ ФИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ (MS10)

Аналитическую (MET/CR/1603) (M6) ВЭЖХ-МС проводили на системе Agilent G1312A с использованием колонки Phenomenex Gemini NX C18 (2.0 мм × 100 мм, 3 мкм; температура: 40 °C) и градиента 5-100% B (A = 2 мМ бикарбоната аммония, забуференный до pH 10; B = ACN) в течение 5,5 мин, затем 100% B в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% B в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,08 мин с объемом впрыска 3 мкл и скоростью потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора Waters 2996, диапазон спектра: 200-400 н . Данные ELS были собраны с использованием детектора Water 2420 при регистрации. Масс-спектры получали с использованием масс-

детектора Waters ZQ. Данные были интегрированы и зарегистрированы с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способы очистки являются следующими:

Способ 1: КИСЛОТНЫЙ РАННИЙ СПОСОБ

Очистки (P1) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкМ; температура: кт) и градиента 10–95 % B (A = 0,1 % муравьиной кислоты в H_2O; B = 0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 14,44 мин, затем 95% B в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% B в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 2: КИСЛОТНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ МЕТОД

Очистки (P2) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкМ; температура: кт) и градиента 30–95% B (A = 0,1% муравьиной кислоты в воде; B = 0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 11,00 мин, затем 95% B в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% B в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 3: ОСНОВНОЙ РАННИЙ СПОСОБ

Очистки (P3) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкМ; температура: кт) и градиента 10–95% B (A = 0,2% гидроксида аммония в H_2O; B = 0,2% гидроксида аммония в ACN) в течение 14,44 мин, затем 95% B в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% B в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 4: ОСНОВНОЙ СТАНДАРТНЫЙ СПОСОБ

Очистки (P4) LC проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкМ; температура: кт) и градиента 30–95% B (A = 0,2% гидроксида аммония. в воде; B = 0,2% гидроксида аммония в ACN) в течение 11,00 мин, затем 95% B в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% B в течение 0,21 мин. с объемом ввода 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Гилсона.

Способ 5: Хроматография с обращенной фазой с кислым pH, стандартный метод элюирования

Очистку методом FCC на силикагеле с обращенной фазой (кислый pH, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием соответствующего картриджа SNAP C18 и градиента 10% B (A = 0,1% муравьиной кислоты в H_2O, B= 0.1% муравьиная кислота в ACN) более 1,7 CV, затем 10-100% B за 19,5 CV и 100% B за 2 CV.

Способ 6: Хроматография с обращенной фазой с нейтральным pH, стандартный метод элюирования

Очистку методом FCC на силикагеле с обращенной фазой (нейтральный pH, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием соответствующего картриджа SNAP C18 и градиента 10% B (A= H_2O; B=ACN) в течение 1,7 CV, затем 10 -100% B за 19,5 CV и 100% B за 2 CV.

Условия ЯМР

Если не указано иное, спектры 1 H ЯМР регистрировали при 500 МГц или 400 МГц либо на спектрометре Bruker Avance III HD 500 МГц, либо на спектрометре Bruker Avance III HD 400 МГц, соответственно. Химические сдвиги, δ, указаны в частях на миллион (ppm) и относятся к пику остаточного растворителя. Для обозначения кратности и общего назначения используются следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (дублет дублетов), ddd (дублет дублетов дублетов), dt (дублет триплктов), dq (дублет квартетов), hep (гептет), m (мультиплет), pent (пентет), td (триплет дуплетов), qd (квартет дуплетов), app. (кажущийся) и br. (широкий). Константы связывания J указаны с точностью до 0,1 Гц.

Общий синтез

Все соединения были синтезированы с чистотой > 95%, если не указано иное.

Схема для пути 1

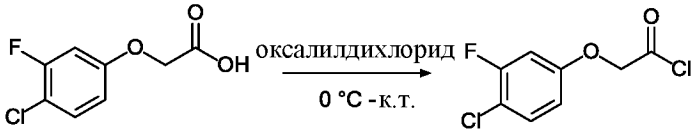
Стадия a

Промежуточное соединение 1

Промежуточное соединение 1 (стадия 1.a): 2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]изоиндолин-1,3-дион

Раствор изобензофуран-1,3-диона (854 мг, 5,8 ммоль) и 2-аминопропан-1,3-диола (521 мг, 5,7 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали при 110°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до 62 °C и обрабатывали MTBE (20 мл), что приводило к осаждению белого порошка. Суспензию перемешивали в течение 1 ч, а затем фильтровали в горячем виде для сбора осадка. Осадок промывали теплым MTBE (20 мл) и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (786 мг, 3,45 ммоль, выход 60%) в виде белого порошка, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.87 – 7.81 (m, 4H), 4.89 – 4.84 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), *M/Z*: 222 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 0.73 (S1).

Схема для пути 2



Стадия a

Промежуточное соединение 2

Промежуточное соединение 2 (стадия 2.a): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид

К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (5,16 г, 22,7 ммоль) в DCM (45 мл) при 0 °C добавляли оксалилдихлорид (10 мл, 0,12 моль), а затем DMF (81 мкл, 1,11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 5,30 г, 21,4 ммоль, выход 94%) в виде оранжевого масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.31 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 6.75 (dt, J = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H).

Промежуточное соединение, указанное в **таблице 1,** синтезировали в соответствии с общим способом 2, примером которого является **промежуточное соединение 2,** с использованием соответствующего исходного материала.

Таблица 1

Промежуточное соединение	**Структура**	**Название**	**Исходный материал**	**LCMS данные**	**ЯМР данные**

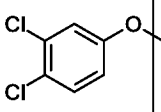
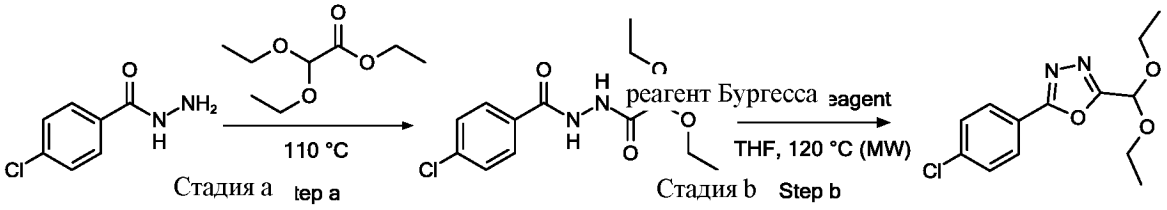
3		2-(3,4-дихлорфенокси)ацетилхлорид	2-(3,4-дихлорфенокси)уксусная кислота	-	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 3.0 Гц, 1H), 4.75 (s, 2H).

Схема для пути 3



Промежуточное соединение 4

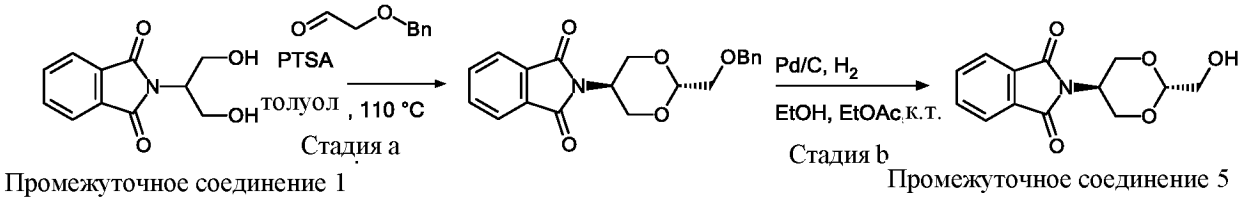
Стадия 3.a: 4-хлор-*N* '-(2,2-диэтоксиацетил)бензогидразид

Суспензию 4-хлорбензогидразида (250 мг, 1,47 ммоль) в этил-2,2-диэтоксиацетате (2,7 мл, 14,7 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли MeOH и удаляли осадок фильтрованием. Фильтрат концентрировали *в вакууме* и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 80%, 135 мг, 0,36 ммоль, выход 25%) в виде бледно-желтого масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) *δ* 9.24 (d, *J* = 5.3 Гц, 1H), 8.93 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H) 3.82 – 3.64 (m, 4H), 1.32 – 1.24 (m, 6H), *M/Z*: 299, 301, $[M-H]^-$, ESI$^-$, RT = 0.98 (S1).

Промежуточное соединение 4 (стадия 3.b): 2-(4-хлорфенил)-5-(диэтоксиметил)-1,3,4-оксадиазол

Суспензию 4-хлор-*N* '-(2,2-диэтоксиацетил)бензогидразида (135 мг, 0,45 ммоль) и метоксикарбонил-(триэтиламмонио)сульфонилазанида (0,43 г, 1,80 ммоль) в безводном ТГФ (4,4 мл) перемешивали при 120°C в течение 10 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, и органический слой выделяли, промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100 % EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 92%, 68 мг, 0,22 ммоль, выход 49%) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) *δ* 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1, 6H), *M/Z*: 283, 285 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 1.21 (S1).

Схема для пути 4



Промежуточное соединение 1 — Промежуточное соединение 5

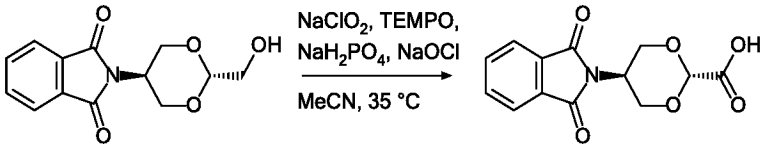
Стадия 4.a: 2-[*транс*-2-[(бензилокси)метил]-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол -1,3-дион

Раствор бензилоксиацетальдегида (0,25 мл, 1,77 ммоль), PTSA (28 мг, 0,15 ммоль) и 2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]изоиндолин-1,3-диона (336 мг, 1,47 ммоль, промежуточное соединение 1) в толуоле (30 мл) кипятили с обратным холодильником в условиях Дина-Старка в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл) и соляным раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали *в вакууме* и очищали хроматографией на силикагеле (0-35% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (303 мг, 0,82 ммоль, выход 55%) в виде бесцветного масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 4.91 (t, J = 4.5 Гц, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.8, 4.9 Гц, 2H), 3.60 (d, J = 4.5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 5 (стадия 4.b): 2-[*транс*-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион

Суспензию 2-[*транс*-2-[(бензилокси)метил]-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (393 мг, 1,06 ммоль) и Pd/C (10%, 112 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (10 мл) и EtOAc (6 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 5 часов. Реакционную смесь продували N_2, нагревали почти до температуры кипения с обратным холодильником и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 94%, 260 мг, 0,93 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 4.78 (t, J = 4.3 Гц, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 10.8 Гц, 2H), 4.07 (dd, J = 10.7, 4.8 Гц, 2H), 3.68 (d, J = 4.2 Гц, 2H), 1.92 (s, 1H).

Схема для пути 5



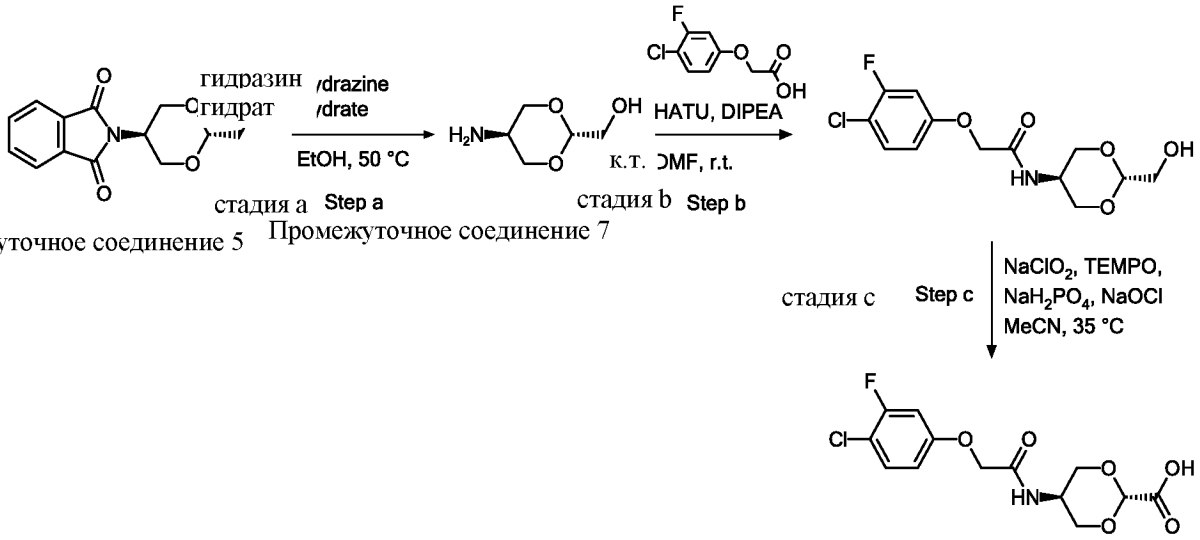
стадия a

Промежуточное соединение 5 Промежуточное соединение 6

Промежуточное соединение 6 (стадия 5.a): *транс* -5-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H - изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-карбоновая кислота

TEMPO (0,13 г, 0,80 ммоль) добавляли к раствору 2-[*транс* -2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (чистота 89%, 2,37 г, 8,01 ммоль, промежуточное соединение 5) в ACN (66 мл) и 0,67 M водном растворе NaH_2PO_4 (66 мл). Реакционную смесь нагревали до 35°C. Добавляли раствор $NaClO_2$ (80%, 1,83 г, 16,0 ммоль) в H_2O (15 мл), а затем NaOCl (5,0%, 0,5 мл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 20 часов. Добавляли дополнительное количество TEMPO (0,13 г, 0,80 ммоль), $NaClO_2$ (80%, 1,83 г, 16,0 ммоль) и NaOCl (5,0%, 0,5 мл, 0,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество TEMPO (0,13 г, 0,80 ммоль), $NaClO_2$ (80%, 1,83 г, 16,0 ммоль) и NaOCl (5,0%, 0,5 мл, 0,41 ммоль) и смесь перемешивали при 35°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Водный остаток подщелочили до pH 9 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и промыли EtOAc (2×20 мл). Водный слой охлаждали до 0°C и подкисляли до pH2 медленным добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали H_2O (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (2,10 г, 7,50 ммоль, выход 94%) в виде грязновато-белого порошка, ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 2H).

Схема для пути 6



Промежуточное соединение 5 Промежуточное соединение 7

Промежуточное соединение 8

Промежуточное соединение 7 (стадия 6.a): [*транс*-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]метанол

Суспензию 2-[*транс*-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-*изоиндол*-1,3-диона (чистота 93%, 904 мг, 3,19 ммоль, промежуточное соединение 5) и гидразингидрат (0,6 мл, 12,8 ммоль) в EtOH (49 мл) перемешивали при 50 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Остаток суспендировали в MeOH (20 мл), что приводило к осаждению белого твердого вещества. Твердое вещество фильтровали в вакууме и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX (2 г). Продукт промывали MeOH, затем элюировали 7 M раствором NH_3 в MeOH. Элюат собирали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (299 мг, 2,25 ммоль, выход 70%) в виде вязкого желтого масла, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 4.76 (s, 1H), 4.34 (t, J = 4.7 Гц, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.41 – 3.19 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.75 (tt, J = 10.2, 5.0 Гц, 1H).

Стадия 6.b: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[транс-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид

Раствор 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (459 мг, 2,3 ммоль) и DIPEA (1,2 мл, 6,7 ммоль) в безводном DMF (10 мл) обрабатывали HATU (807 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли [*транс* -5-амино-1,3-диоксан-2-ил]метанол (299 мг, 2,25 ммоль, промежуточное соединение 7) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) давала указанное в заголовке соединение (393 мг, 1,20 ммоль, выход 54%) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.35 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 6.76 (dd, J = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 1H), 6.12 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.61 (t, J = 4.4 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 11.2, 4.8 Гц, 2H), 3.67 (dd, J = 6.6, 4.4 Гц, 2H), 3.51 (t, J = 10.7 Гц, 2H), 2.81 (s, 4H), 1.80 (t, J = 6.6 Гц, 1H), *M/Z*: 320, 322 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 0.74 (S2).

Промежуточное соединение 8 (стадия 6.c): *транс*-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-1,3-диоксан-2-карбоновая кислота

NaOCl (5%, 0.23 мл, 0.18 ммоль), $NaClO_2$ (80%, 843 мг, 7.38 ммоль) и TEMPO (58 мг, 0.369 ммоль) добавляли к раствору 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- (гидроксиметил)- 1,3- диоксан- 5- ил]ацетамида (393 мг, 1.23 ммоль) в ACN (10 мл) и NaH_2PO_4 (0.67 M, 10 мл, 6.8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 35°C в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (30 мл) и H_2O (30 мл). Водный слой подкисляли до pH 2 с помощью 2 M водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 88%, 274 мг, 0,723 ммоль, выход 59%) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.12 – 3.91 (m, 3H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), *M/Z*: 334, 336 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 0.76 (S2).

Промежуточное соединение, указанное в **таблице 2,** синтезировали в соответствии с общим способом 6, примером которого является **промежуточное соединение 8,** с использованием соответствующего исходного материала.

Таблица 2

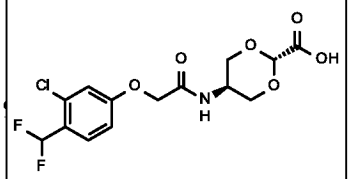
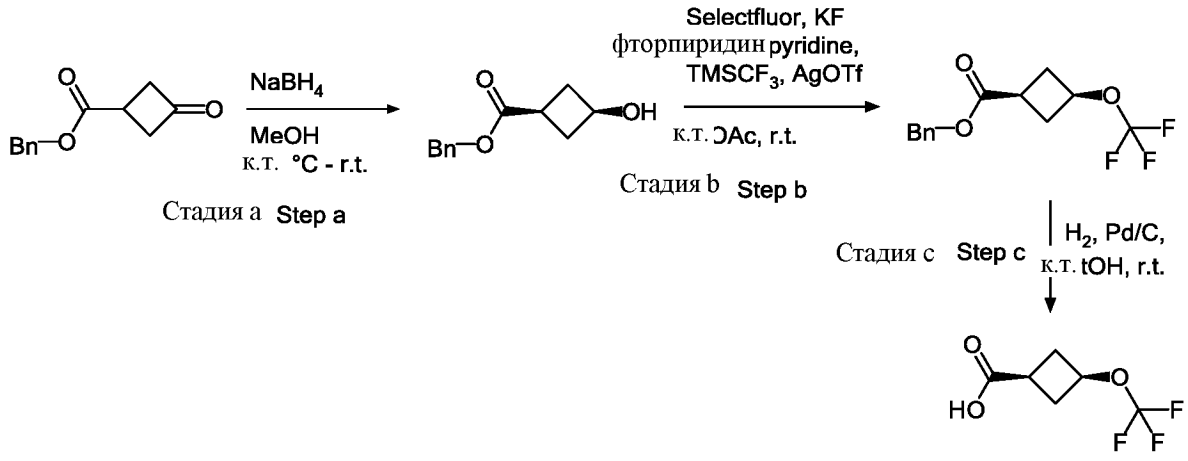
ромежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	LCMS данные	ЯМР данные
		*транс*-5-{2-[3-хлор-4-(дифторметил)феноксиацетамидо}-1,3-диоксане-2-карбоновая кислота	2- [*транс*- 2- (гидроксиметил)- 1,3- диоксан- 5-ил]- 2,3- дигидро- 1*H*- изоиндол- 1,3- дион (Промежуточное соединение 5) и 2-[3-хлор-4-(дифторметил)феноксиуксусная кислота (Промежуточное соединение 14)	M /Z: 366, 368 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 0.76 (S3).	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.25 – 6.97 (m, 3H), 4.68 – 4.54 (m, 3H), 4.13 – 3.97 (m, 3H), 3.60 – 3.54 (m, 2H). OH не наблюдали.

Схема для пути 7



Стадия 7.a: бензил- *цис* -3-гидроксициклобутан-1-карбоксилат

$NaBH_4$ (0,51 г, 13,5 ммоль) добавляли к раствору бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (2,76 г, 13,5 ммоль) в MeOH (25 мл) при -40°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 0°C и гасили

насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (2,73 г, 13,2 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.41 – 7.29 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.27 – 4.15 (m, 1H), 2.74 – 2.53 (m, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 1.86 (d, J = 7.6 Гц, 1H).

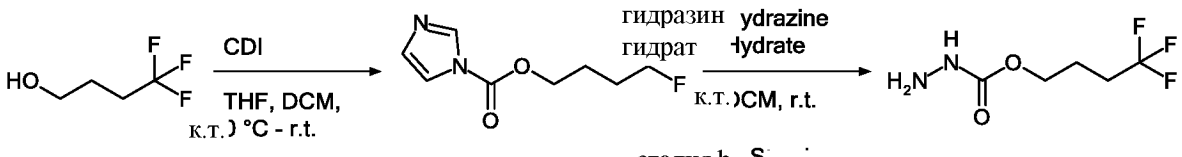
Стадия 7.b: бензил *цис*- 3- (трифторметокси) циклобутан-1-карбоксилат

2-Фторпиридин (3,5 мл, 40,4 ммоль) и трифторметилтриметилсилан (6,0 мл, 40,4 ммоль) последовательно добавляли по каплям к раствору бензил-*цис*-3-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (2,78 г, 13,5 ммоль), трифторметансульфоната серебра (10,43 г, 40,4 ммоль), Selectfluor (7,16 г, 20,2 ммоль) и фторид калия (3,13 г, 53,9 ммоль) в EtOAc (120 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 в колбе, обернутой в фольгу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем фильтровали через целит, промывая EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали *в вакууме* и очищали хроматографией на силикагеле (5-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,69 г, 6,16 ммоль, выход 46%) в виде бесцветного масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.44 – 7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.58 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.65 (dtd, J = 10.0, 7.3, 2.6 Гц, 2H), 2.60 – 2.47 (m, 2H).

Промежуточное соединение 10 (стадия 7.c): *цис*-3-(трифторметокси)циклобутанкарбоновая кислота

Суспензию бензил- *цис* -3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоксилата (1,70 г, 6,20 ммоль) и Pd/C (10%, 0,66 г, 0,31 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 18 часов. Реакционную смесь продували N_2, затем фильтровали через целит, промывая EtOH (50 мл). Фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, 5,64 ммоль, выход 91%) в виде бледно-желтого масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 4.60 (p, J = 7.4 Гц, 1H), 2.84 – 2.62 (m, 3H), 2.55 (q, J = 10.2, 9.5 Гц, 2H). Содержит 10% *транс* -изомера по данным ^{1}H ЯМР.

Схема для пути 8



стадия a Step a

стадия b S Промежуточное соединение 11

Стадия 8.a: 4,4,4-трифторбутилимидазол-1-карбоксилат

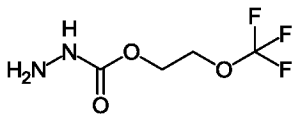
Раствор 4,4,4-трифторбутан-1-ола (3,0 г, 23,4 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли к раствору CDI (5,70 г, 35,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C. С под N_2 и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 19 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (4,92 г, 22,1 ммоль, выход 95%) в виде бесцветного масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.14 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 4.50 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.37 – 2.19 (m, 2H), 2.11 (dq, J = 10.3, 6.6 Гц, 2H), ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -66.31 (3F, s), *M/Z*: 223 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 0.73 (S2).

Промежуточное соединение 11 (стадия 8.b): 4,4,4-трифторбутил-*N*-аминокарбамат

Раствор 4,4,4-трифторбутилимидазол-1-карбоксилата (4,92 г, 22,1 ммоль) и гидрата гидразина (4,4 мл, 88,6 ммоль) в DCM (70 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Добавляли изопропанол (15 мл) и органический слой промывали H_2O (100 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (2,54 г, 13,7 ммоль, выход 62%) в виде бесцветного масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 4.15 – 3.89 (m, 4H), 2.40 – 2.15 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 2H), ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -64.89 (3F, s).

Следующие промежуточные продукты были получены с использованием способа 8.

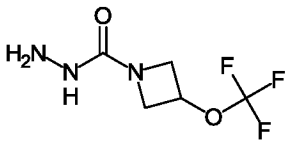
Промежуточное соединение 12: 2-(трифторметокси)этил *N*-аминокарбамат



Промежуточное соединение 12

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.07 (s, 2H), ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -58.99 (3F, s).

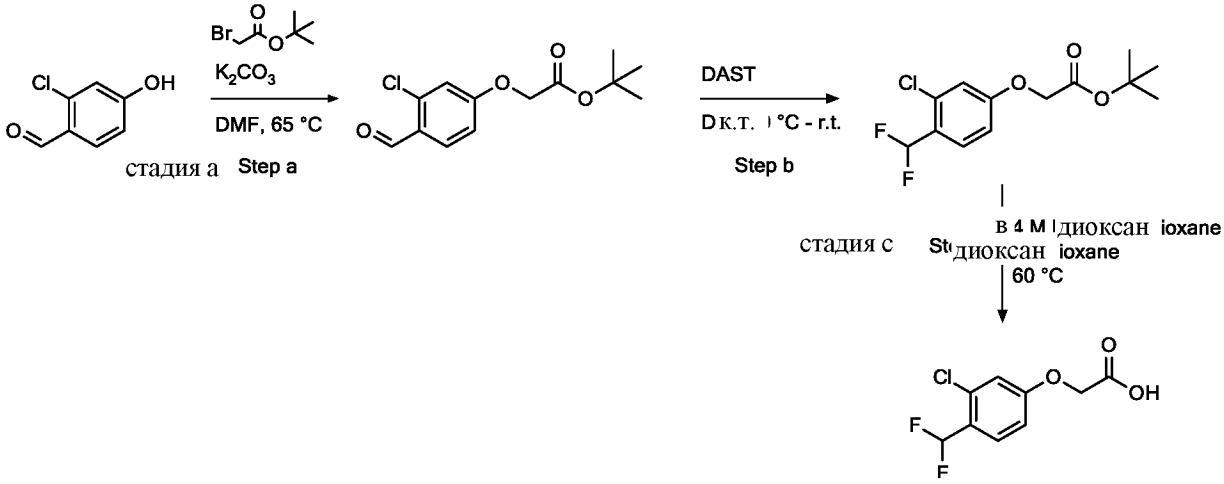
Промежуточное соединение 13: 3-(трифторметокси)азетидин-1-карбогидразид



Промежуточное соединение 13

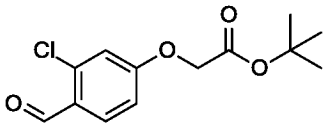
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 2H), 9.45 (s, 1H), 5.22 (tt, J = 6.9, 4.0 Гц, 1H), 4.33 (dd, J = 10.1, 6.7 Гц, 2H), 4.01 (dd, J = 10.1, 3.8 Гц, 2H), ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -58.43 (3F, s).

Схема для пути 9



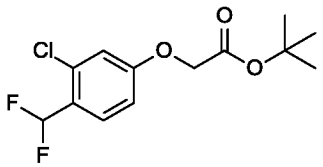
Промежуточное соединение 14

Стадия 9.a: *трет* -бутил 2-(3-хлор-4-формилфенокси)ацетат



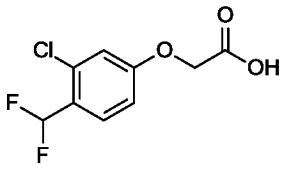
К раствору 2-хлор-4-гидроксибензальдегида (1,50 г, 9,58 ммоль) в безводном DMF (15 мл) добавляли *трет*-бутилбромацетат (1,6 мл, 10,5 ммоль), а затем K_2CO_3 (2,65 г, 19,2 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали на воду (100 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×70 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом (2,76 г, 9,89 г). ммоль) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.34 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), *M/Z*: 271, 273 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 0.98 (S2).

Стадия 9.b: *трет* -бутил 2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]ацетат



К раствору *трет*-бутил-2-(3-хлор-4-формилфенокси)ацетата (2,76 г, 9,89 ммоль) в безводном DCM (20 мл) при 0 °C по каплям добавляли DAST (2,6 мл, 19,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Медленно добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор экстрагировали DCM (2×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,02 г, 6,62 ммоль, выход 67%) в виде желтого масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.58 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.05 – 6.73 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), *M/Z*: 291, 293 [M-H]$^-$, ESI$^-$, RT = 1.06 (S2).

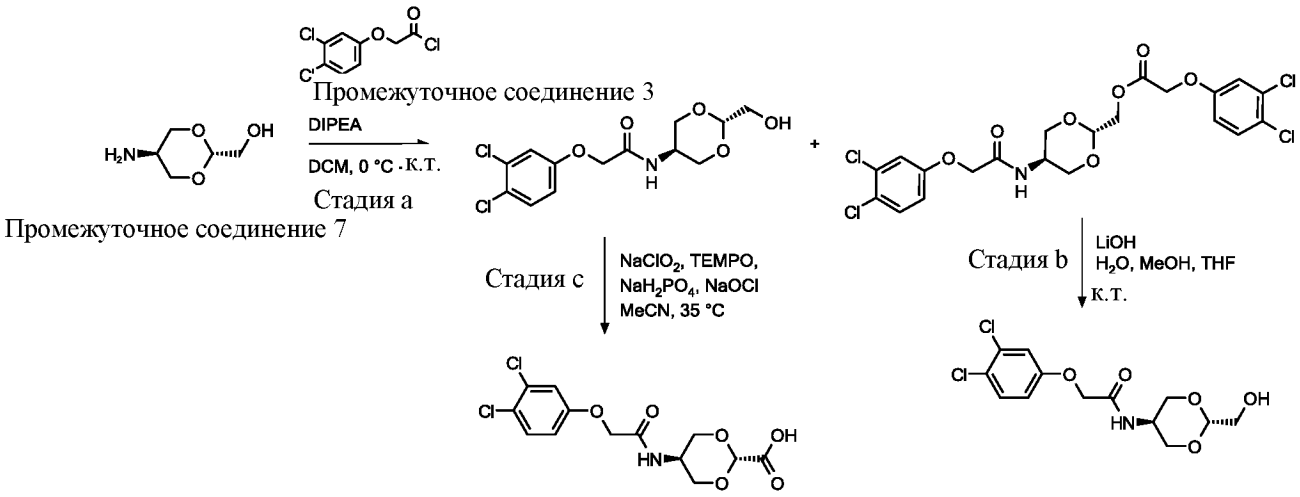
Промежуточное соединение 14 (стадия 9.c): 2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]уксусная кислота



Промежуточное соединение 14

К раствору *трет*-бутил-2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]ацетата (2,02 г, 6,62 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (17 мл, 66,2 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Добавляли H_2O и полученный осадок фильтровали в вакууме, промывая H_2O. Затем твердое вещество растворяли в MeCN, фильтровали в вакууме и фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,51 г, 6,26 ммоль, 95% выхода) в виде кремового твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.61 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.05 – 6.74 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -113.69, *M/Z*: 235, 237 [M-H]$^-$, ESI$^-$, RT = 0.74 (S2).

Схема для пути 10

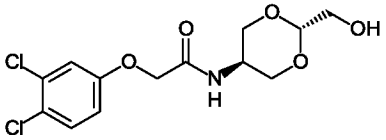


Промежуточное соединение 15

Стадия 10.a: 2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид и [*транс*-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо]-1,3-диоксан-2-ил]метил 2-(3,4-дихлорфенокси)ацетат

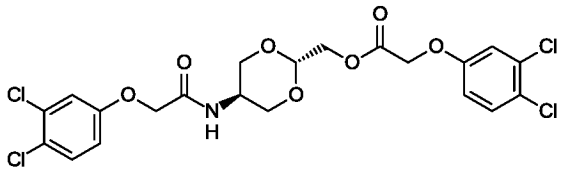
Раствор [*транс*-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]метанола (495 мг, 3,72 ммоль, промежуточное соединение 7) и DIPEA (3,9 мл, 22,3 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали по каплям раствором 2-(3,4-дихлорфенокси)ацетилхлорида (1,87 г, 7,81 ммоль, промежуточное соединение 3) в DCM (15 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно гасили H_2O (10 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в гептане) с получением указанных в заголовке соединений 2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]ацетамида (405 мг, 1.14 ммоль, 31% выход) и [*транс*-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо]-1,3-диоксан-2-ил]метил 2-(3,4-дихлорфенокси)ацетат (92% чистота, 800 мг, 1.37 ммоль, выход 37%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид



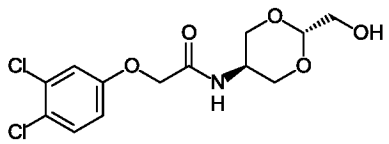
(405 мг, 1.14 ммоль, 31% выход), ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.39 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Гц, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.4 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 6.6, 4.4 Гц, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 1.81 (t, *J* = 6.6 Гц, 1H).

[*транс*-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо]-1,3-диоксан-2-ил]метил 2-(3,4-дихлорфенокси)ацетат



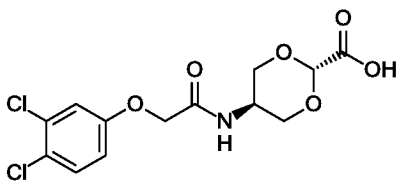
(92% чистота, 800 мг, 1.37 ммоль, 37% выход), ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.36 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 6.14 (d,J = 8.1 Гц, 1H), 4.71 (t,J = 4.4 Гц, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 4H), 3.52 – 3.44 (m, 2H).

Стадия 10.b: 2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид



Раствор [*транс*-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо]-1,3-диоксан-2-ил]метил-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетата (чистота 92%, 800 мг, 1,37 ммоль) в H_2O (2,8 мл), ТГФ (2,8 мл) и MeOH (2,8 мл) обрабатывали LiOH (43 мг, 1,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Органический растворитель удаляли *в вакууме* с получением водного остатка, который разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (385 мг, 1,09 ммоль, выход 73%) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.39 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Гц, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.4 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 4.4 Гц, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 1.80 (s, 1H).

Промежуточное соединение 15 (стадия 10.c): *транс*-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо]-1,3-диоксане-2-карбоновая кислота

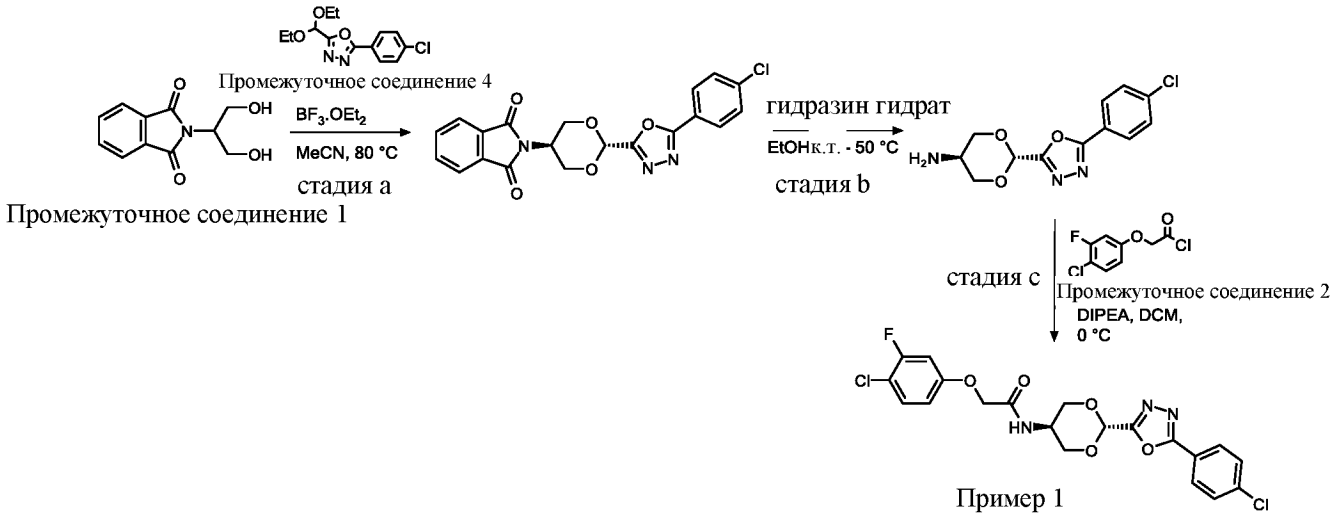


Промежуточное соединение 15

NaOCl (5.0%, 0.44 мл, 0.353 ммоль), $NaClO_2$ (80%, 1.61 г, 14.1 ммоль) и TEMPO (111 мг, 0.705 ммоль) добавляли к раствору 2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-

(гидроксиметил)-1,3-диоксан-5-ил]ацетамида (790 мг, 2.35 ммоль) в ACN (38 мл) и 0.67 M NaH_2PO_4 (19 мл, 12,9 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 35°C в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* при комнатной температуре для удаления органического растворителя и полученный водный раствор подщелачивали до pH 8/9 с использованием насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водный раствор промывали EtOAc (2×30 мл) и органические экстракты отбрасывали. Затем водный раствор охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 2/3 медленным добавлением 1 M водного раствора HCl. Затем полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические экстракты промывали H_2O (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 760 мг, 1,95 ммоль, выход 83%) в виде пенистого грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Гц, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), *M/Z*: 348, 350, 352 [M-H]$^-$, ESI$^-$, RT = 2.61 (S4).

Схема для пути 11



Стадия 11.a: 2-[*транс*-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-диоксан-5-ил]изоиндолин-1,3-дион

Раствор $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,12 мл, 0,97 ммоль) в безводном ACN (3 мл) перемешивали при 80°C. Отдельный раствор 2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 0,44 ммоль, промежуточное соединение 1) и 2-(4-хлорфенил)-5-(диэтоксиметил)-1,3,4-оксадиазола (94 мкл, 0.44 ммоль, Промежуточное соединение 4) в ACN (2 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (0,1 мл) и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой сушат над

безводным Na_2SO_4, концентрируют *в вакууме* и очищают хроматографией на силикагеле (10-100 % EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 70%, 33 мг, 0,06 ммоль, 13% выход) в виде грязновато-белого твердого вещества в виде смеси диастереомеров, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.12 – 8.08 (m, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 4H), 7.79 – 7.71 (m, 4H), 7.54 – 7.49 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 2H), 4.73 – 4.65 (m, 3H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 3H), 4.19 (dd, J = 11.0, 5.0 Гц, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Гц, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.73–1.59 (m, 4H), *M/Z*: 412, 414 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 3.52, 3.67 (S4).

Стадия 11.b: *транс*-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-диоксан-5-амин

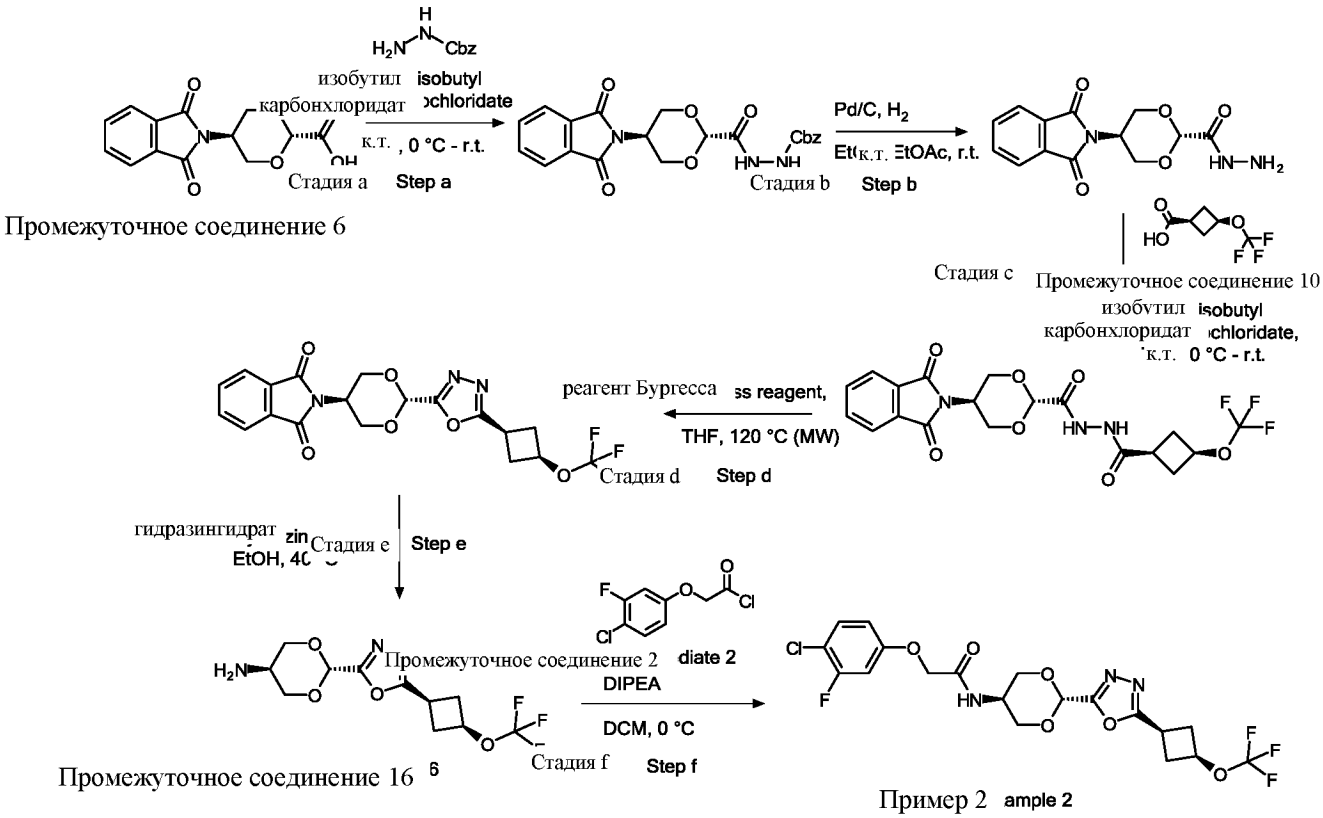
Суспензию гидразингидрата (0,02 мл, 0,14 ммоль) и 2-[*транс*-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-диоксан-5-ил]изоиндолин-1,3-диона (33 мг, 0,06 ммоль) в EtOH (0,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 25 часов, затем нагревали при 50°C еще 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 50%, 17 мг, 0,03 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.04 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.35 (dd, J = 11.4, 4.6 Гц, 2H), 4.09 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 3.51 (t, J = 10.8 Гц, 2H), 3.36 – 3.25 (m, 2H), *M/Z*: 282 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 0.82 (S1).

Пример 1 (стадия 11.c): 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*-2- [5- (4- хлорфенил)- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид

Раствор *транс*-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-диоксан-5-амина (50%, 17 мг, 0,03 ммоль) в DCM (0,5 мл) обрабатывали DIPEA (0,02 мл, 0,09 ммоль) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорида (7,4 мг, 0,03 ммоль, промежуточное соединение 2) в DCM (0,5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид (3,0 мг, 0,01 ммоль, промежуточное соединение 2) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили H_2O и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (способ 4) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 0,01 ммоль, выход 35%) в виде грязновато-белого порошка, ^{1}H ЯМР

(400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 6.72 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 4H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 11.6, 6.6 Гц, 2H), *M/Z*: 468, 470, 472 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 3.65 (S4).

Схема для пути 12



Стадия 12.a: 2- [*транс*- 2- [({[(бензилокси)карбонил]амино}амино)карбонил]-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1Н -изоиндол-1,3-дион

Раствор *транс*-5-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-карбоновой кислоты (2,07 г, 7,39 ммоль, промежуточное соединение 6) в безводном ТГФ (49 мл) обрабатывали последовательным добавлением изобутилкарбонохлоридата (0,9 мл,

7,02 ммоль) и NMM (0,8 мл, 7,39 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли бензил-*N*-аминокарбамат (1,17 г, 7,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили H_2O (1 мл). Полученную смесь концентрировали *в вакууме* и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (80 мл), солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (86%, 2,86 г, 5,78 ммоль, выход 78%) в виде грязновато-белого порошка, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.16 – 9.91 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 4H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 3H), 4.22 – 4.12 (m, 2H).

Стадия 12.b: *транс*- 5- (1,3- диоксо- 2,3- дигидро- 1*H*- изоиндол- 2- ил)- 1,3- диоксан- 2- карбогидразид

Суспензию 2-[*транс*-2-[({[(бензилокси)карбонил]амино}амино)карбонил]-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (чистота 86%, 2,86 г, 5,78 ммоль) и Pd/C (10%, 0,62 г, 0,578 ммоль) в EtOH (160 мл) и EtOAc (50 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество Pd/C (10%, 0,62 г, 0,578 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 еще 4 часа. Реакционный сосуд продували N_2. Реакционную смесь нагревали почти до температуры кипения с обратным холодильником и фильтровали через слой целита, промывая горячим EtOH. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и очищали хроматографией на силикагеле (0-7% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 290 мг, 0,90 ммоль, выход 15%) в виде бледно-желтого порошка, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 4H), 4.93 (s, 1H), 4.41 – 4.25 (m, 5H), 4.17 – 4.08 (m, 2H).

Стадия 12.c: *транс*-5-(1,3-диохо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)-*N*'-[*цис*-3-(трифторметокси) циклобутанкарбонил]-1,3- диоксан-2-карбогидразид

Раствор *цис*-3-(трифторметокси)циклобутанкарбоновой кислоты (170 мг, 0,90 ммоль, промежуточное соединение 10) в безводном ТГФ (7,5 мл) обрабатывали последовательным добавлением изобутилкарбонохлоридата (0,11 мл, 0,85 ммоль) и NMM (0,1 мл, 0,90 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли суспензию транс-5-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-карбогидразида (90 % чистоты, 290 мг, 0,90 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением H_2O (5 мл).

Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и полученный остаток распределяли между H_2O и EtOAc. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором и затем концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 382 мг, 0,75 ммоль, выход 84%) в виде грязновато-белого порошка, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.88 (s, 4H), 5.04 (s, 1H), 4.89 – 4.71 (m, 1H), 4.46 – 4.26 (m, 3H), 4.26 – 4.10 (m, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.36 – 2.18 (m, 4H).

Стадия 12.d: 2-[*транс*-2-{5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион

Суспензию *транс*-5-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-N′-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонил]-1,3-диоксан-2-карбогидразида (85%, 365 мг, 0,68 ммоль) и реагент Бургесса (647 мг, 2,71 ммоль) в безводном ТГФ (11 мл) облучали при 120 °C в микроволновом флаконе в течение 3 мин. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (способ 6) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,41 ммоль, выход 61%) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.98 – 7.73 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 4.97 – 4.87 (m, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 3H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 2H).

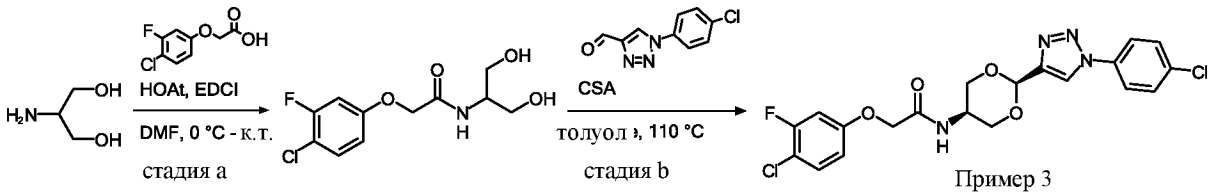
Промежуточное соединение 16 (стадия 12.e): *транс*-2-{5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-амин

Раствор 2-[*транс*-2-{5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (чистота 90%, 330 мг, 0,68 ммоль) и гидрата гидразина (0,13 мл, 2,70 ммоль) в EtOH (7,8 мл) нагревали при 40 °C в течение 6 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали под вакуумом, промывая EtOH. Объединенные фильтраты собирали и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (чистота 77%, 250 мг, 0,62 ммоль, выход 92%) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5.78 (s, 1H), 4.97 – 4.83 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 5H), 2.95 (tt, J = 10.2, 5.0 Гц, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H).

Пример 2 (стадия 12.f): 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [*цис*- 3- (трифторметокси)циклобутил]- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид

Раствор *транс*-2-{5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-амина (чистота 77%, 255 мг , 0,64 ммоль, промежуточное соединение 16) и DIPEA (0,33 мл, 1,90 ммоль) в DCM (8 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлоридом (чистота 90%, 173 мг, 0,70 ммоль, Промежуточное соединение 2). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили H_2O (0,1 мл), затем реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (метод 6) и полученное твердое вещество растворяли в ACN (10 мл) и H_2O (10 мл). Мутный раствор нагревали для растворения материала, затем оставляли охлаждаться на 4 дня. Полученное твердое вещество собирали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (способ 3) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 0,13 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.35 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.79 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Гц, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.72 (p, *J* = 7.6 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (dd, *J* = 11.6, 3.8 Гц, 2H), 4.35 (dtt, *J* = 10.8, 7.4, 3.8 Гц, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.6, 7.0 Гц, 2H), 3.38 (tt, *J* = 10.1, 7.8 Гц, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), *M/Z*: 496, 498 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 3.50 (S4).

Схема для пути 13



Стадия 13.a: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]-ацетамид

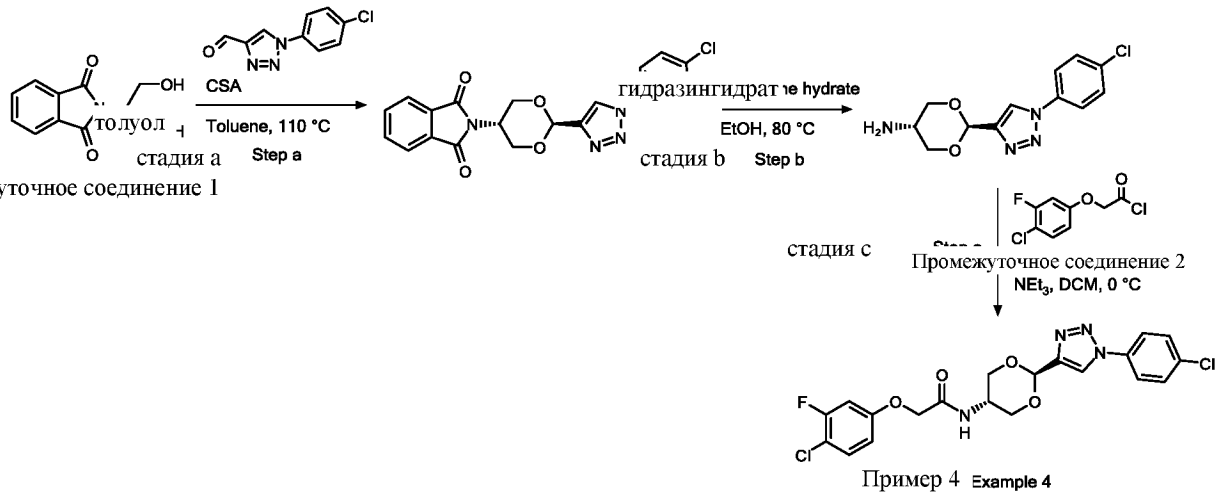
2-(4-Хлор-3-фторфенокси)уксусная кислота (200 мг, 0,98 ммоль), 2-аминопропан-1,3-диол (107 мг, 1,17 ммоль) и HOAt (160 мг, 1,18 ммоль) растворяли в безводном DMF (5 мл). Затем небольшими порциями добавляли EDCI (225 мг, 1,17 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали *в вакууме*. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) дала указанное в заголовке соединение (278 мг, 1,0 ммоль) с количественным выходом в виде белого порошка

, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Гц, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Гц, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 4H), *M/Z*: 278, 280 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 0.88 (S1).

Пример 3 (стадия 13.b): 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*цис*- 2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триазол- 4 -ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид

Суспензию 1-(4-хлорфенил)-1H-*1,2,3*-триазол-4-карбальдегида (50 мг, 0,241 ммоль), CSA (6 мг, 0,03 ммоль) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]ацетамид (67 мг, 0,24 ммоль) в безводном толуоле (2 мл) нагревали при 110°C в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]ацетамида (67 мг, 0,24 ммоль) и CSA (6 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли солевой раствор. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), сушили над MgSO4 и концентрировали *в вакууме*. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с последующим преп. ВЭЖХ (способ 3) давала указанное в заголовке соединение (10 мг, 0,02 ммоль, выход 8,6%) в виде белого порошка в виде смеси цис- *и* транс - изомеров (93:7), ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 2.9 Гц, 1H), 6.69 (dd, J = 8.9, 1.6 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.28 – 4.15 (m, 4H), 4.11 (d, J = 8.3 Гц, 1H), *M/Z*: 467, 469 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 3.65 (S6).

Схема для пути 14



Стадия 14.a: 2- [*транс*- 2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триазол- 4- ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]- 2,3- дигидро- 1H- изоиндол- 1,3- дион

Суспензию 1-(4-хлорфенил)-1H - 1,2,3-триазол-4-карбальдегида (270 мг, 1,30 ммоль), CSA (32 мг, 0,14 ммоль) и 2-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]изоиндолин-1,3-диона, промежуточное соединение 1 (288 мг, 1,30 ммоль) в безводном толуоле (11 мл) нагревали при 110°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли холодным DCM. Полученный осадок отфильтровывали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (305 мг, 0,74 ммоль, выход 57%) в виде бесцветного твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 3.1 Гц, 2H), 7.79 (dd, J = 5.5, 3.1 Гц, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.86 – 4.67 (m, 3H), 428 – 4.19 (m, 2H), *M/Z*: 411, 413 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 1.29 (S1).

Стадия 14.b: *транс*- 2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триазол- 4- ил]- 1,3- диоксан- 5- амин

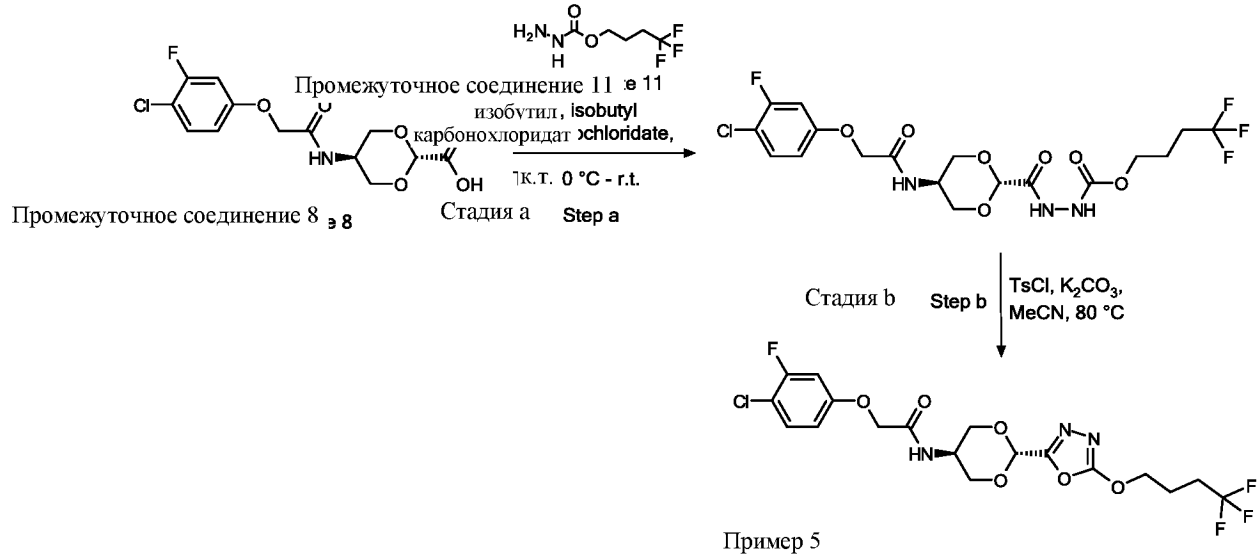
Суспензию гидразингидрата (0,46 мл, 3,71 ммоль) и 2-[*транс*-2-[1-(4-хлорфенил)-1H-*1,2,3*-триазол-4-ил]-1,3-диоксан-5-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (305 мг, 0,74 ммоль) в EtOH (7,4 мл) нагревали при 80 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок фильтровали под вакуумом. Затем фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,69 ммоль, выход 93%) в виде бесцветного твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.06 – 7.89 (m, 2H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 11.3, 5.0 Гц, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 10.3, 5.0 Гц, 1H), *M/Z*: 281, 283, 285 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 0.66 (S1).

Пример 4 (стадия 14.c): 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триазол - 4-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид

Раствор 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорида (0,05 мл, 0,77 ммоль, промежуточное соединение 2) в DCM (1 мл) добавляли к раствору транс-2-[1-(4-*хлорфенил*)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3-диоксан-5-амина (72 мг, 0,26 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,54 ммоль) в DCM (1,2 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, нерастворимый материал выделяли фильтрованием. Органический слой собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Остаточный материал (вместе с твердым веществом, выделенным фильтрованием с отсасыванием) растирали с ACN с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 0,18 ммоль, выход 70%) в виде грязновато-белого твердого вещества,

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 7.67 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 7.52 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.10 (dd, J = 11.3, 2.8 Гц, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 1.8, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.23 – 4.08 (m, 3H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), *M/Z*: 511, 513, 515 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 3.58 (S4).

Схема для пути 15



Пример 5

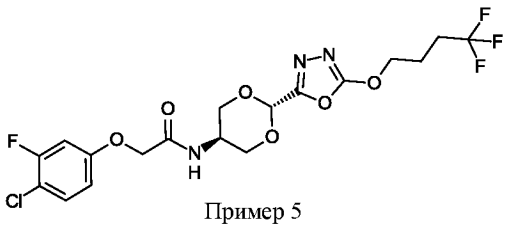
Стадия 15.a:

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {*N*'- [(4,4,4- трифторбутокси)карбонил] гидразинкарбонил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид

NMM (80 мкл, 0.7 ммоль) и изобутилкарбонохлоридат (90 мкл, 0.7 ммоль) добавляли к раствору *транс*- 5- [2- (4- хлор- 3- фторфенокси)ацетамидо]- 1,3- диоксан- 2- карбоновой кислоты (88%, 274 мг, 0.7 ммоль, Промежуточное соединение 8) в безводном THF (6.5 мл) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 4,4,4- трифторбутил -*N* -аминокарбамат (135 мг, 0,7 ммоль, промежуточное соединение 11), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли дополнительное количество NMM (40 мкл, 0,35 ммоль) и изобутилкарбонохлоридата (45 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали H_2O (30 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Полученное твердое вещество растирали с ACN с получением указанного в заголовке соединения (222 мг, 0,442 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.25 – 8.65

(m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Гц, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Гц, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.14 – 3.96 (m, 5H), 3.67 – 3.51 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 1.87 – 1.61 (m, 2H), $^{19}F\{^{1}H\}$ ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) *δ* -64.91- -65.02 (m, 3F), -113.96 (s, 1F), *M/Z*: 502, 504 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 0.98 (S2).

Пример 5 (стадия 15.b): 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- [5- (4,4,4- трифторбутокси)- 1,3,4- окса диазол- 2-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид

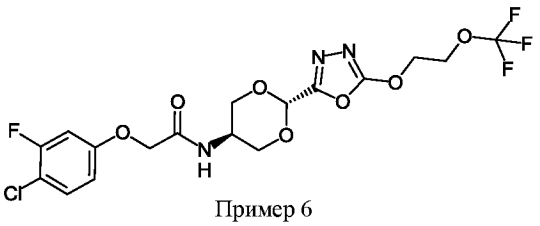


Пример 5

К суспензии 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[*транс*-2-{*N*'-[(4,4,4-трифторбутокси)карбонил]гидразинкарбонил}-1,3-диоксан-5-ил]ацетамида (162 мг, 0,32 ммоль) в ACN (5 мл), добавляли K_2CO_3 (223 мг, 1,6 ммоль) и TsCl (154 мг, 0,81 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли DCM (30 мл), промывали H_2O (30 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме*. Очистка преп. ВЭЖХ (способ 3) дала указанное в заголовке соединение (65 мг, 0,13 ммоль, выход 41%) в виде вязкой бесцветной смолы, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) *δ* 8.19 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Гц, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Гц, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 4H), 4.20 – 3.99 (m, 3H), 3.82 – 3.67 (m, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 2H), $^{19}F\{^{1}H\}$ ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) *δ* -64.89 (3F, s), -113.95 (1F, s), *M/Z*: 484, 486 $[M+H]^+$, ESI^+, RT = 3.42 (S4).

Следующие примеры были приготовлены с использованием пути 15.

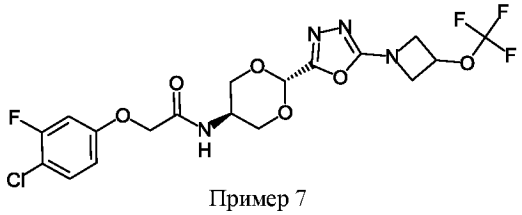
Пример 6: 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [2- (трифторметокси)этокси]- 1,3,4 - оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид



Пример 6

Применяя Промежуточное соединение 8 и Промежуточное соединение 12, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.79 – 4.66 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 4.22 – 4.01 (m, 3H), 3.75 (t, J = 10.1 Гц, 2H), *M/Z*: 486, 488 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 3.35 (S4).

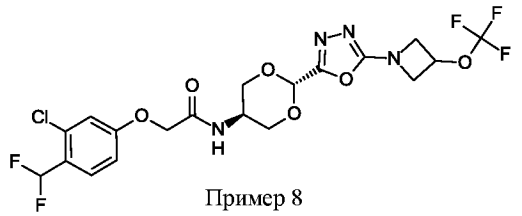
Пример 7: 2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [3- (трифторметокси)азетидин- 1-ил]- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид



Пример 7

Применяя Промежуточное соединение 8 и Промежуточное соединение 13, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Гц, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Гц, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.32 (tt, J = 7.0, 4.1 Гц, 1H), 4.59 – 4.43 (m, 4H), 4.26 (dd, J = 9.7, 4.0 Гц, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 3H), 3.74 (t, J = 9.6 Гц, 2H), *M/Z*: 497, 499 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 3.26 (S4).

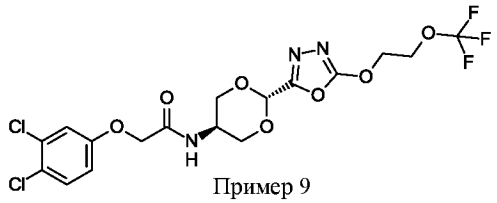
Пример 8: 2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]-*N*-[*транс*-2-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид



Пример 8

Применяя Промежуточное соединение 9 и Промежуточное соединение 13, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.28 – 6.97 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.32 (tt, J = 7.0, 4.1 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (dd, J = 9.6, 6.8 Гц, 2H), 4.26 (dd, J = 9.6, 4.0 Гц, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 3H), 3.81 – 3.67 (m, 2H), ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -58.47, -112.49 (d, J = 54.6 Гц), *M/Z*: 529, 531 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 3.38 (S4).

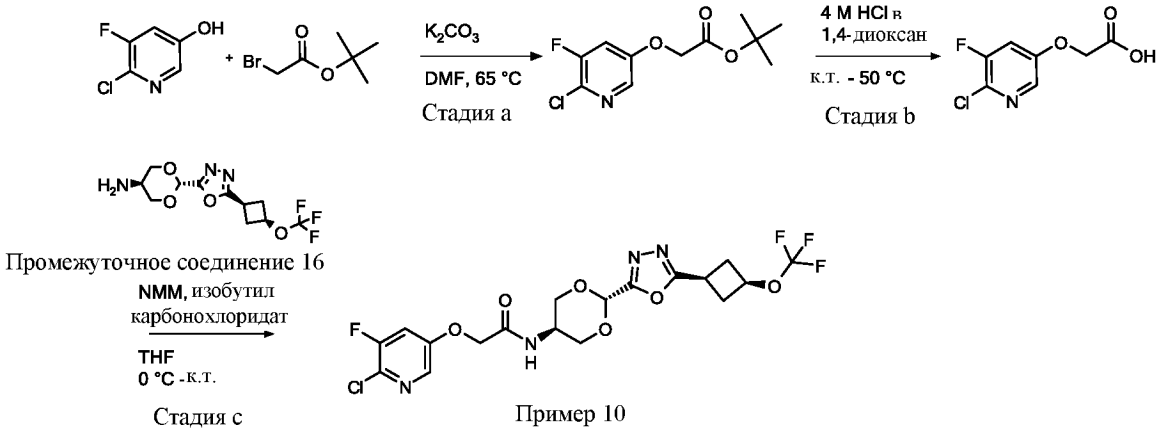
Пример 9: 2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид



Пример 9

Применяя Промежуточное соединение 15 и Промежуточное соединение 12: ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.40 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.77 – 4.71 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.41 (dd, *J* = 11.7, 3.6 Гц, 2H), 4.37 – 4.33 (m, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.7, 6.4 Гц, 2H), *M/Z*: 502, 504, 506 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 3.56 (S4).

Схема для пути 16



Стадия 16.a: *трет*-бутил 2-[(6-хлор-5- фторпиридин-3-ил)окси]ацетат

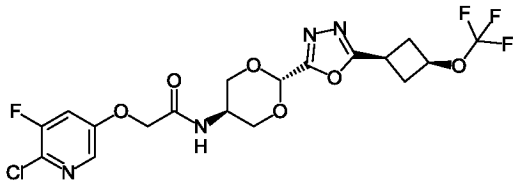
К раствору 6-хлор-5-фторпиридин-3-ола (4,90 г, 33,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (4,5 мл, 34,9 ммоль) и K_2CO_3 (13,8 г, 0,0996 моль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, суспендировали в EtOAc (100 мл) и промывали H_2O (2×50 мл) и солевым раствором (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (9,00 г, 32,7 ммоль, выход 98%) в виде коричневого масла, ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.91 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 9H), *M/Z*: 262, 264 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 1.00 мин (S2).

Стадия 16.b: 2-[(6-хлор-5- фторпиридин-3-ил)окси]уксусная кислота

4 M HCl в 1,4-диоксане (25 мл, 98.0 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетату (9,00 г, 32,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительную порцию 4M

HCl в 1,4-диоксане (25 мл, 98,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и затем растирали с Et_2O и гептаном. Полученный осадок отфильтровывали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6,48 г, 31,2 ммоль, выход 96%) в виде грязновато-белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.76 (dd, J = 10.4, 2.6 Гц, 1H), 4.85 (s, 2H), *M/Z*: 206, 208 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 0.60 мин (S2).

Пример 10 (стадия 16.c): 2-[(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)окси]-*N*-[*транс*-2-[5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид



Пример 10

Раствор 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]уксусной кислоты (34 мг, 0,163 ммоль) в ТГФ (2 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали изобутилкарбонохлоридатом (20 мкл, 0,155 ммоль) и NMM (18 мкл, 0,163 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли раствор *транс*-2-{5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-амина (50 мг, 0.163 ммоль, Промежуточное соединение 16, описано для пути 12) в THF (1 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили H_2O (2 капли) и концентрировали *в вакууме*. Очистка преп. ВЭЖХ (способ 3) давала указанное в заголовке соединение (37 мг, 0,0745 ммоль, выход 46%) в виде белого порошка, ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.03 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 11.7, 6.4 Гц, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), *M/Z*: 497, 499 $[M+H]^+$, ESI$^+$, RT = 3.15 (S4).

II Биологический анализ

Анализ высокого содержания HEK-ATF4 с визуализацией

Примеры соединений тестировали в анализе высокого содержания HEK-ATF4 с визуализацией для оценки их фармакологической активности в отношении предотвращения ISR, индуцированного туникамицином. Клетки HEK293 дикого типа высевали в 384-луночные планшеты для анализа изображений с плотностью 12 000 клеток

на лунку в питательной среде (содержащей DMEM/F12, 10% FBS, 2 мМ L-глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина - 100 мкг/мл стрептомицина) и инкубировали при 37°C, 5% CO_2. Через 24 часа среду заменили на 50 мкл среды для анализа на лунку (DMEM/F12, 0,3% FBS, 2 мМ L-глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина - 100 мкг/мл стрептомицина). Примеры соединений серийно разводили в диметилсульфоксиде (DMSO), наносили на промежуточные планшеты и предварительно разбавляли средой для анализа, содержащей 3,3 мкМ туникамицина, с получением 11-кратного превышения конечной концентрации для анализа. В дополнение к области тестирования соединений согласно примерам планшеты также содержали несколько контрольных лунок для целей нормализации анализа, лунки, содержащие туникомицин, но не содержащие соединения согласно примерам (высокий контроль), а также лунки, не содержащие ни соединения согласно примерам, ни туникамицин (низкий контроль). Анализ начинали с переноса 5 мкл из промежуточного планшета в планшеты для анализа с последующей инкубацией в течение 6 часов при 37°C, 5% CO_2. Затем клетки фиксировали (4% PFA в PBS, 20 мин при комнатной температуре) и подвергали непрямому иммунофлуоресцентному окрашиванию ATF4 (первичное антитело кролика против ATF4, клон D4B8, Cell Signaling Technologies, вторичное антитело Alexa Fluor 488 козьего антикроличьего IgG (H+L), Thermofisher Scientific). Ядра окрашивали с использованием красителя Hoechst (Thermofisher Scientific), а планшеты визуализировали на платформе визуализации Opera Phenix High Content, оснащенной возбуждением 405 нм и 488 нм. Наконец, изображения были проанализированы с использованием алгоритмов на основе сценариев. Основное показание *HEK-ATF4* отслеживало соотношение сигналов ATF4 между ядром и цитоплазмой. Туникомицин индуцировал увеличение общего сигнала отношения ATF4, что было предотвращено соединениями согласно примерам, модулирующими ISR. Кроме того, показания HEK-CellCount были получены путем подсчета количества окрашенных ядер, соответствующих здоровым клеткам. Это показание служило внутренним контролем токсичности. Примеры соединений в данном документе не вызывали значительного снижения CellCount.

Активность тестируемых примеров соединений представлена в таблице 3 следующим образом:

+++ = IC_{50} 1-500 нМ, ++ = IC_{50} >500-2000 нМ, + = IC_{50} >2000-15000 нМ.

Таблица 3

Номер примера	Активность
1	+++
2	+++
3	+
4	++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+

Протокол - измерение влияния на канал hERG путем записи следового тока с использованием in vitro Rapid ICE

Эффективность соединений примера в отношении ингибирования следового тока калиевого канала ERG человека (hERG) оценивали в рекомбинантной клеточной линии HEK293, стабильно трансфицированной кДНК hERG под индуцируемым промотором, с использованием анализа Rapid ICE (электрофизиология быстрых ионных каналов). Rapid ICE представляет собой автоматизированный анализ с зажимом пэтч-кламп с использованием системы QPatch HTX (Sophion Bioscience A/S). Вкратце, индуцируемые клетки HEK hERG культивировали в минимально необходимой среде с добавлением 10% FBS, 1% заменимых аминокислот, 1% пирувата натрия, 2 мМ l-глутамина, 15 мкг/мл бластицидина и 100 мкг/мл гигромицина. Индукцию экспрессии канала hERG получали путем добавления 10 мкг/мл тетрациклина за 24, 48 или 72 часа до записи.

В день эксперимента клетки отделяли с помощью TrypLE и готовили к загрузке на прибор. Клетки ресуспендировали в 7 мл бессывороточной среды, содержащей 25 мМ Hepes и ингибитор соевого трипсина, и немедленно помещали в резервуар для хранения клеток устройства. Состав внеклеточного буфера был (мМ): NaCl 137, KCl 4, $CaCl_2$ 1,8, $MgCl_2$ 1,0, *d*-глюкоза 10, *N*-2-гидроксиэтилпиперазин-*N'*-2-этансульфоновая кислота (HEPES) 10, pH 7,4. с 1 М NaOH. Состав внутриклеточного раствора был (мМ): KCl 130, $MgCl_2$ 1,0, этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N′,N'-тетрауксусная кислота (EGTA) 5, MgATP 5, HEPES 10, pH 7,2 с 1 М KOH. Протокол напряжения включал следующие шаги: шаг от -80 до -50 мВ в течение 200 мс, +20 мВ в течение 4,8 с, шаг до -

50 мВ в течение 5 с, затем шаг до удерживающего потенциала -80 мВ. Соединения примеров растворяли в DMSO и разбавляли во внеклеточном буфере для достижения конечных тестируемых концентраций (0,3, 3 и 30 мкМ) в 0,3% DMSO. Протокол напряжения выполняли и непрерывно записывали во время эксперимента. Затем наносили носитель, соответствующий 0,3% DMSO во внеклеточном буфере, на 3 мин, а затем соединение ч тремя повторениями. Стандартное комбинированное время экспозиции составляло 5 мин. Среднее значение амплитуд следового тока, записанное из четырех последовательных импульсов напряжения, использовали для расчета для каждой клетки эффекта соединения примера путем расчета остаточного тока (% контроля) по сравнению с предварительной обработкой носителем. Данные представляли как % ингибирования для каждой тестируемой концентрации, а значения IC_{50} оценивали с использованием программного обеспечения QPatch. Тестировали по меньшей мере две ячейки, и даже больше, если результаты расходились.

Таблица 5

Номер примера	**hERG активность***
2	+
5	++
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+

*hERG категория активности: +++ = IC_{50} 1-1000 нМ, ++ = IC_{50} >1000-5000 нМ, + = IC_{50} >5000 нМ

Ссылочные источники

(1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Ljujic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. EMBO Rep. 2016 Oct;17(10):1374-1395. Epub 2016 Sep 14.

(2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. Biochem Soc Trans. 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.

(3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. Cell Mol Life Sci. 201 3Oct;70(19):3493-511.

(4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010 Feb;11(2):113-27

(5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. Nature. 2013 Aug 15;500(7462):307-11.

(6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. Eur J Biochem. 1996 Mar 15;236(3):747-71.

(7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2018 Nov;9(6):e1491.

(8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. Mol Cell Biol. 2001 Aug;21(15):5018-30.

(9) Hinnebusch, A. G., Ivanov, I. P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. Science, 352(6292), 1413 –1416.

(10) Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. The Journal of Biological Chemistry, 291(33), 16927 –16935.

(11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. PLoS ONE 4: e4170.

(12) Tabas I, Ron D. Nat Cell Biol. 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.

(13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. Curr Opin Cell Biol. 2011 Apr;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.

(14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. EMBO J. 2005 Oct 5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.

(15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. Oncogene. 2010 Jul 8;29(27):3881-95 PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.

(16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. Mol Cell Biol. 2011 Sep;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.

(17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. Mol. Cell. Biol. 2006, 26, 9517

−9532.PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress.

(18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Moustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. Rev Neurosci. 2018 Jun 27;29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).

(19) Remondelli P, Renna M. Front Mol Neurosci. 2017 Jun 16;10:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.

(20) Halliday M, Mallucci GR. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015 Jun;41(4):414-27.Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.

(21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Quesne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. Cell Death Dis. 2015 Mar 5;6:e1672.Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity.

(22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. Nature 2012; 485: 507–11. Sustained translational repression by eIF2alpha-P mediates prion neurodegeneration.

(23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Müller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM.

Hum Mutat. 2017 Apr;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.

(24) Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenço CM, Naidu S, Mierzewska H, Gemke RJBJ, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI; VWM Research Group, van der Knaap MS. Ann Neurol. 2018 Aug;84(2):274-288. Natural History of Vanishing White Matter.

(25) Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. Brain Pathol. 2018 May;28(3):408-421. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction.

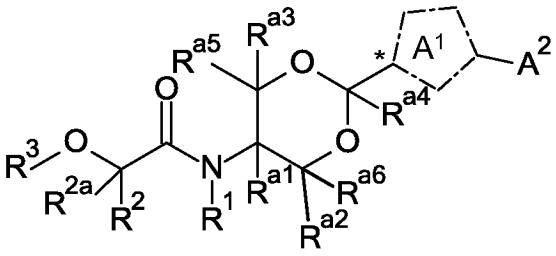
(26) Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. Elife. 2018 Feb 28;7. The small molecule ISRIB rescues the stability and activity of Vanishing White Matter Disease eIF2B mutant complexes.

(27) Wong YL, LeBon L, Basso AM, Kohlhaas KL, Nikkel AL, Robb HM, Donnelly-Roberts DL, Prakash J, Swensen AM, Rubinstein ND, Krishnan S, McAllister FE, Haste NV, O'Brien JJ, Roy M, Ireland A, Frost JM, Shi L, Riedmaier S, Martin K, Dart MJ, Sidrauski C. Elife. 2019 Jan 9;8. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integrated stress response.

(28) Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, Xue L, Forester CM, Cowan JE, Hsieh AC, Cunningham JT, Truillet C, Tameire F, Evans MJ, Evans CP, Yang JC, Hann B, Koumenis C, Walter P, Carroll PR, Ruggero D. Sci Transl Med. 2018 May 2;10(439). Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} алкила и A^{2a}, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O-C_{1-3} алкила, где заместители являются одинаковыми или различными, и

при условии, что только один из R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} представляет собой A^{2a},

A^1 представляет собой C_5 циклоалкилен, C_5 циклоалкенилен или 5-ти членный гетероциклен, содержащий кольцевой атом азота, при условии, что кольцевой атом кольца A^1, отмеченный звездочкой, представляет собой атом углерода, где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^4, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^4 независимо представляет собой оксо (=O), где кольцо по меньшей мере частично насыщено, тиооксо (=S), где кольцо по меньшей мере частично насыщено, галоген, CN, OR^5 или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

R^5 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

A^2 представляет собой R^{6a} или A^{2a},

R^{6a} представляет собой OR^{6a1}, SR^{6a1}, $N(R^{6a1}R^{6a2})$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OR^{6a3}, CN и A^{2a}, где заместители являются одинаковыми или различными,

R^{6a1}, R^{6a2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и A^{2a}, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно

замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR^{6a3}, A^{2a} и OA^{2a}, где заместители являются одинаковыми или различными,

R^{6a3} представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

A^{2a} представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-12} бициклоалкил или 3-7-ми членный гетероциклил, где A^{2a} необязательно замещен одним или несколькими R^6, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^6 независимо представляет собой R^{6b}, OH, OR^{6b}, галоген или CN, где R^{6b} представляет собой циклопропил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где R^{6b} необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, или

два R^6 соединены с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, кольца A^{2b},

A^{2b} представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкил или 3-7-ми членный гетероциклил, где A^{2b} необязательно замещен одним или несколькими R^7, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^7 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, предпочтительно H, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

R^2 представляет собой H, F или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

R^3 представляет собой A^3, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^8, которые являются одинаковыми или различными, или

R^2 и R^3 соединены с образованием вместе с атомом кислорода и атомом углерода, к которым они присоединены, кольца A^{3a}, где A^{3a} представляет собой 7-12-ми членный гетеробициклил, где 7-12-ти членный гетеробициклил необязательно замещен одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными,

R^{2a} представляет собой H или F, предпочтительно H,

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^9$, OR^9, $C(O)R^9$, $C(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2N(R^9R^{9a})$, $S(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2R^9$, $S(O)R^9$, $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$, SR^9,

$N(R^9R^{9a})$, NO_2, $OC(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^{9a}$, $N(R^9)SO_2R^{9a}$, $N(R^9)S(O)R^{9a}$, $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$, $N(R^9)C(O)OR^{9a}$, $OC(O)N(R^9R^{9a})$ или A^3,

R^9, R^{9a}, R^{9b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, или одним OH, или одним OC_{1-4} алкилом, или одним A^3,

каждый A^3 независимо представляет собой фенил, нафтил, C_{3-7} циклоалкил, 3-7-ми членный гетероциклил или 7-12-ти членный гетеробициклил, где A^3 необязательно замещен одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^{11}$, OR^{11}, $C(O)R^{11}$, $C(O)N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)_2R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$, SR^{11}, $N(R^{11}R^{11a})$, NO_2, $OC(O)R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{11a}$, $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$, $N(R^{11})S(O)R^{11a}$, $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$, $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$, $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$, оксо (=O), где кольцо по меньшей мере частично насыщено, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими R^{12}, которые являются одинаковыми или различными,

R^{11}, R^{11a}, R^{11b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^{13}$, OR^{13}, $C(O)R^{13}$, $C(O)N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$, $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$, SR^{13}, $N(R^{13}R^{13a})$, NO_2, $OC(O)R^{13}$, $N(R^{13})C(O)R^{13a}$, $N(R^{13})SO_2R^{13a}$, $N(R^{13})S(O)R^{13a}$, $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$, $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ или $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$,

R^{13}, R^{13a}, R^{13b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} представляют собой H.

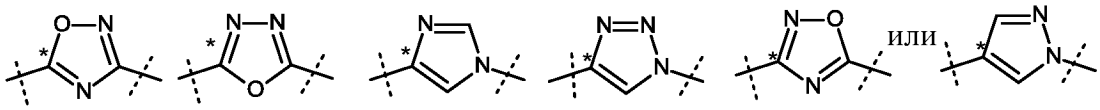
3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^1 представляет собой 5-ти членный гетероциклен, содержащий кольцевой атом азота, и где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^4, которые являются одинаковыми или различными.

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^1 представляет собой 5-ти членный гетероциклен, содержащий кольцевой атом азота, выбранный из группы двухвалентных гетероциклов, состоящей из оксадиазола, имидазола, имидазолидина, пиразола и триазола, предпочтительно триазола или оксадиазола, более предпочтительно оксадиазола, и где A^1 необязательно замещен одним или несколькими R^4, которые являются одинаковыми или различными.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^1 является незамещенным или замещен одним или двумя R^4, которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно A^1 является незамещенным.

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^4 представляет собой оксо, где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным.

7. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^1 представляет собой



.

8. Соединение по любому из пп. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^2 представляет собой R^{6a}.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^{6a} представляет собой OR^{6a1}, и R^{6a1} представляет собой предпочтительно A^{2a} или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и/или одним A^{2a}, и/или одним OR^{6a3}, или R^{6a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и/или одним A^{2a}, и/или одним OR^{6a3}.

10. Соединение по п. 8 или 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^{6a} представляет собой OR^{6a1}, и R^{6a1} представляет собой предпочтительно C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими F и/или одним OR^{6a3}, или R^{6a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним OR^{6a3}.

11. Соединение по любому из пп. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^2 представляет собой A^{2a}.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^{2a} представляет собой фенил, циклобутил, азетидинил, или 5-6-ти членный ароматический гетероциклил, и где A^{2a} необязательно замещен одним или несколькими R^6, которые являются одинаковыми или различными.

13. Соединение по любому из пп. 1 - 9, 11 и 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^{2a} замещен одним или двумя R^6, которые являются одинаковыми или различными.

14. Соединение по любому из пп. 1 - 9, 11 - 13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый R^6 независимо представляет собой F, Cl, CF_3, OCH_3, OCF_3, CH_3, CH_2CH_3 или циклопропил.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^2 представляет собой H.

16. Соединение по любому из пп. 1 - 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^3 представляет собой A^3.

17. Соединение по любому из пп. 1 - 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^3 представляет собой фенил, пиридил, пиразинил, пиримидазил, циклопропил, циклобутил или циклогексил, и где A^3 необязательно замещен одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными.

18. Соединение по любому из пп. 1 - 17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A^3 замещен одним или двумя R^{10}, которые являются одинаковыми или различными.

19. Соединение по любому из пп. 1 - 14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^2 и R^3 соединены вместе с атомом кислорода и углерода, к которым они присоединены, с образованием дигидробензопиранового кольца, где кольцо необязательно замещено одним или несколькими R^{10}, которые являются одинаковыми или различными, предпочтительно кольцо замещено одним или двумя R^{10}.

20. Соединение по любому из пп. 1 - 19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R^{10} независимо представляет собой F, Cl, Br, CHF_2, CF_3, OCF_3, CH=O, CH_2OH или CH_3.

21. Соединение по любому из пп. 1 - 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где соединение представляет собой

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*-
2- [5- (4- хлорфенил)- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [*цис*-3- (трифторметокси)циклобутил]- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*цис*-2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триазол- 4-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- [1- (4- хлорфенил)- 1*H*- 1,2,3- триазол- 4-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- [5- (4,4,4- трифторбутокси)- 1,3,4-оксадиазол- 2-ил]- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [2- (трифторметокси)этокси]- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

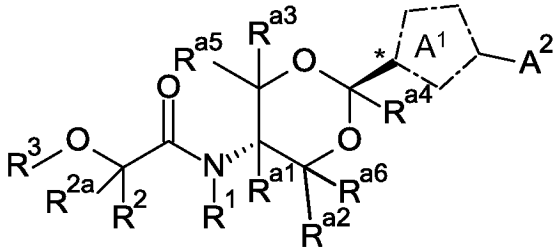
2- (4- хлор- 3- фторфенокси)- *N*- [*транс*- 2- {5- [3- (трифторметокси)азетидин-1-ил]- 1,3,4- оксадиазол- 2-ил}- 1,3- диоксан- 5-ил]ацетамид,

2-[(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)окси]-*N*-[*транс*-2-[5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид,

2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]-*N*-[*транс*-2-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид или

2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[*транс*-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,3-диоксан-5-ил]ацетамид.

22. Соединение по любому из пп. 1 - 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где соединение имеет формулу (Ia)



(Ia).

23. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-22 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-22 для применения в качестве лекарственного средства.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-22 или фармацевтическая композиция по п. 23 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с интегрированным ответом на стресс.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер по любому из пп. 1-22 для применения в способе лечения или профилактики одного или нескольких заболеваний или нарушений, выбранных из группы, состоящей из лейкодистрофии, синдрома умственной отсталости, нейродегенеративных заболеваний и нарушений, неопластических заболеваний, инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата, метаболических заболеваний, заболеваний глаз, а также заболеваний, выбранных из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, травм спинного мозга, ишемического инсульта и невропатической боли.